

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 B

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und die eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen haben: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	24
4.2 Methodik	49
4.2.1 Fragestellung	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	53
4.2.3 Informationsbeschaffung	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 – RCT	99
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	104

4.3.1.3.3	Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 – RCT	111
4.3.1.3.4	Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	116
4.3.1.3.5	Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	121
4.3.1.3.6	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	125
4.3.1.3.7	Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	128
4.3.1.3.8	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	133
4.3.1.3.9	Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	136
4.3.1.3.10	Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	141
4.3.1.3.11	Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ,Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT	145
4.3.1.3.12	Morbidität: Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	150
4.3.1.3.13	Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl der nicht- respiratorischen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	154
4.3.1.3.14	Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	159
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	164
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	169
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	172
4.3.1.3.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	175
4.3.1.3.19	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte – RCT	177
4.3.1.3.20	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs- Symptome – RCT	180
4.3.1.3.21	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs- Ereignisse – RCT	183

4.3.1.3.22	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT– RCT	186
4.3.1.3.23	Subgruppenanalysen – RCT	191
4.3.1.3.23.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	204
4.3.1.3.23.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 – RCT	210
4.3.1.3.23.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	211
4.3.1.3.23.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	215
4.3.1.3.23.5	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	218
4.3.1.3.23.6	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	221
4.3.1.3.23.7	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT	224
4.3.1.3.23.8	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	227
4.3.1.3.23.9	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 – RCT	230
4.3.1.3.23.10	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	231
4.3.1.3.23.11	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	236
4.3.1.3.23.12	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	239
4.3.1.3.23.13	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	245
4.3.1.3.23.14	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	248

4.3.1.3.23.15	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	251
4.3.1.3.23.16	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	254
4.3.1.3.23.17	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT.....	258
4.3.1.3.23.18	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	259
4.3.1.3.23.19	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT.....	263
4.3.1.3.23.20	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	268
4.3.1.3.23.21	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten- Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT	269
4.3.1.3.23.22	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT.....	273
4.3.1.3.23.23	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT.....	274
4.3.1.3.23.24	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT	275
4.3.1.3.23.25	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT.....	276
4.3.1.3.23.26	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	277
4.3.1.3.23.27	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 – RCT	278

4.3.1.3.23.28	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 – RCT.....	279
4.3.1.3.23.29	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 – RCT	281
4.3.1.3.23.30	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach <i>System Organ Class (SOC)</i> - RCT	282
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	284
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	284
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	284
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	284
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	285
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	285
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	285
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	288
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	288
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	288
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	288
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	289
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	290
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	290
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	291
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	292
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	294
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	299
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse der Studie VX14-661-110 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	310

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	310
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	311
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	311
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	312
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	342
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	344
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	344
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	344
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	344
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	345
4.6	Referenzliste.....	349
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		358
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		362
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		364
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		366
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		385
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		413
Anhang 4-G : Weitere Subgruppenanalysen		431

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	28
Tabelle 4-2: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus Studie VX14-661-108 pro Endpunkt	30
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	54
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS].....	91
Tabelle 4-12: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set].....	94
Tabelle 4-13: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set].....	94
Tabelle 4-14: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]	95
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Wochen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8.....	102
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	103

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	107
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	112
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	114
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	116
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	121
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	125
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	129

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	131
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	133
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	135
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	137
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	139
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen.....	141
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS	143
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8.....	145
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Responderanalyse zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	149

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	150
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	154
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8.....	159
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: Veränderungen der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8. 164	
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	166
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) nach MedDRA SOC und Preferred Term bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie 108)	167

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8.....	169
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	171
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8.....	172
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	173
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....	175
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	176
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte.....	177
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	179
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome.....	180
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	181
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	183
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	185
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT.....	186
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 nach SOC und <i>Preferred term</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....	187
Tabelle 4-87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	193
Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX14-661-108 und Geschlecht, Alter, Baseline FEV ₁ % (< 70% vs ≥ 70%; < 40% vs ≥ 40%), Typ der RF-Mutation, Region, vorangegangene Inhalation von Antibiotika, vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren, vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung, vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden, vorangegangene Einnahme von Azithromycin, Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	198
Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Baseline FEV ₁ %; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-110: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV ₁ %“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> “; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV ₁ %“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 –	

„Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> “; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-121: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV ₁ %“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV ₁ %“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-130: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4	

und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-134: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV ₁ %“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-142: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-144: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-145: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-146: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4-147: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-148: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-150: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-151: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-152: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	285
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	286
Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	286
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	287
Tabelle 4-156: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	287
Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	289
Tabelle 4-158: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	290
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	290
Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	291
Tabelle 4-161: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-162: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-163: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-164: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-165: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]	298

Tabelle 4-166: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	299
Tabelle 4-167: Operationalisierungen der dargestellten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-168: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 96 der Verlängerungsphase – Finale Analyse für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108.....	303
Tabelle 4-169: MMRM Analyse: FEV ₁ % absolut, adj. mittlere Änderung.....	305
Tabelle 4-170: MMRM Analyse: FEV ₁ % relativ [%], adj. mittlere Änderung.....	306
Tabelle 4-171: MMRM Analyse: BMI, adj. mittlere Änderung.....	307
Tabelle 4-172: MMRM Analyse: CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Änderung.....	308
Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende AWG – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]	317
Tabelle 4-174: Gegenüberstellung der Resultate der Studien VX14-661-106 und VX14-661-108 zu patientenrelevanten Endpunkten im Zeitverlauf	318
Tabelle 4-175: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus Studie VX14-661-108 pro Endpunkt	325
Tabelle 4-176: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	343
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-108.....	386
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110.....	404
Tabelle 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-108.....	414
Tabelle 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-110.....	420

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	136
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen.....	140
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	144
Abbildung 4-6: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre	346
Abbildung 4-7: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	347
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Studie VX14-661-108	403
Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie VX14-661-110	412

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Serum-Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	zystische Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CSR	Studienbericht (<i>clinical study report</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life-5 Dimensions 3-Level</i>
ETT	vorzeitiges Behandlungsende (<i>early termination of treatment</i>)
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.A.	im Allgemeinen
i.v.	intravenös
ICF	Einverständniserklärung (<i>informed consent form</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	<i>Least Squares Mean</i>

MCID	<i>Minimum clinically important difference</i>
MCS	<i>Mental component score</i> – mentaler Komponenten-Score des SF-12
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NA	nicht berechenbar
PCS	<i>Physical component score</i> – körperlicher Komponenten-Score des SF-12
PE	pulmonale Exazerbation
PLA	Placebo
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
Qd	einmal täglich
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RF	Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (<i>residual function</i>)
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SF-12	<i>12-Item Short Form Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

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 4.1)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- 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

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 B des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1).

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. Im vorliegenden Modul 4 B wird die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (*residual function mutation*, RF Mutation) haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der bestmöglichen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) geführt.

In Modul 4 A wird die Teilindikation von Tezacaftor/Ivacaftor der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren bewertet, die an CF erkrankt und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor entspricht der in der Zulassung definierten:

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung

umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 B wird die zweite Teilpopulation der Indikation adressiert, d.h. die Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe der Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen. Dies folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches am 25. März 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2020-B-009) (2). Zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in der eingeschlossenen randomisierten Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV₁%) zu Woche 8
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

- Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Symptomatik erfasst über den CFQ-R:
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gastrointestinale Symptome‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz Infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8:
 - Erhöhte Transaminasen
 - Atemwegs-Symptome

- Atemwegs-Ereignisse

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet B eingeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens ist dadurch direkt auf der Basis der Evidenz dieser Studie möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie, zusammenfassend dargestellt.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX14-661-108). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tezacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestmögliche symptomatische Therapie (*best supportive care*, BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die finalen Ergebnisse der nicht randomisierten Studie VX14-661-110 berichtet.

Unterstützend werden zudem die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 herangezogen. Die Studie beinhaltet einen Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber BSC über 24 Wochen in einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation. Die Möglichkeit der Übertragung der Evidenz orientiert sich dabei am Vorgehen beim Evidenztransfer von Ergebnissen einer erwachsenen auf eine pädiatrische Population.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor wurde nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Jugendliche und erwachsene Patienten \geq 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G, 3849+10kbC \rightarrow T)	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und/oder auf dem zweiten Allel keine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben oder Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben und die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Einmal täglich: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg morgens und Ivacaftor 150 mg (im Abstand von 12 Stunden)	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen Therapiedauer	6	kürzer als 8 Wochen Therapiedauer	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie VX14-661-108 erfolgte in Bezug auf methodische Qualität und Designaspekte der Studie sowohl endpunktübergreifend als auch

endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F). Darüber hinaus wurde die Studie anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-661-108). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die finalen Ergebnisse der nicht randomisierten Studie VX14-661-110 berichtet.

Ebenfalls ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 berücksichtigt, in welcher Tezacaftor/Ivacaftor über 24 Wochen gegenüber BSC in einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation verglichen wurde. Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der Morbidität (Symptomatik) und Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3–6). Der SF-12 gilt allgemein als validiertes, generisches Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zVT aus der dargestellten RCT VX14-661-108 und ist somit vom Evidenzgrad Ib. Supportiv wurden unter „weitere Untersuchungen“ noch die Ergebnisse einer nicht vergleichenden Verlängerungsstudie dieser RCT dargestellt und diskutiert (VX14-661-110).

Ergänzend wird die randomisierte kontrollierte Studie VX14-661-106 vom Evidenzlevel 1b über 24 Wochen bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus Studie VX14-661-108 pro Endpunkt

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität bis Woche 8	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001 männlich adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001 weiblich adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001 FEV ₁ % < 70% adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001 FEV ₁ % ≥ 70% adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001 männlich adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001 weiblich adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²]	< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]	adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001 Klasse V adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001 Klassen II bis IV adj. mittl. Änd.: -16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen		
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R		-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score ≥ 4 Punkte Verbesserung)	< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001 <p style="text-align: right;">RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001</p>	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Gewichtsprobleme	FEV ₁ % < 40% Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023 FEV ₁ % ≥ 40 % Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251 Klasse V Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003 Klassen II bis IV Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694 Azithromycin=nein Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843 Azithromycin=ja Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	- Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome	Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Körperliches Wohlbefinden	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001 FEV ₁ % ≥ 70% Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385 Azithromycin=nein Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028 Azithromycin=ja Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002 P. aerug.=negativ Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124 P. aerug.=positiv Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vitalität	FEV ₁ % < 70%	Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001
	FEV ₁ % ≥ 70%	Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016
	P. aerug. =negativ P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067 Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001
Gefühlslage	Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809
	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002
Soziale Einschränkungen	FEV ₁ % < 40%	Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324
	FEV ₁ % ≥ 40%	Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003
Körperbild	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Essstörungen	FEV ₁ % < 40% Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891 FEV ₁ % ≥ 40% Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596 Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	< 18 Jahre Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834 ≥ 18 Jahre Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001 Antibiotika=nein Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001 Antibiotika=ja Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	< 18 Jahre Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213 ≥ 18 Jahre Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001 Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083 Kochsalzlösung =ja Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,91 [0,81;1,02], p=0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,44 [0,14;1,42], p=0,169	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,25 [0,054; 1,17]; p=0,078	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	männlich	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	weiblich	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen -Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ohne infektiöse Exazerbationen der CF)	RR: 1,03 [0,71; 1,50]; =0,8670	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen	RR: 0,59 [0,34; 1,04]; p=0,066	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes	RR: 1,20 [0,51; 2,81]; p=0,680	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen	RR: 1,49 [0,54; 4,10]; p=0,442	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	RR: 1,73 [0,60; 5,02]; p=0,311	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 1,50 [0,43; 5,24]; p=0,524	Zusatznutzen nicht belegt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie VX14-661-108 keine Ereignisse auf. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.2.5.2 und 4.5.4). Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert (3–6, 8).

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittlere absolute Änderung des FEV₁% von Studienbeginn zum Durchschnitt der Behandlungswoche 4 und 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes der Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV₁% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies spiegelt sich auch in einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik wider (CFQ-R Domäne „Atmungssystem“).

Die Änderung des FEV₁ bezogen auf den Wert zu Studienbeginn zeigt weiterhin, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA nicht nur das Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden kann, sondern dass sich die Lungenfunktion im Mittel verbessert. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV₁% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppenfaktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV₁% < 70 % vs. ≥ 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV₁% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die mittleren relativen Veränderungen der FEV₁% (mit reichlich 11 % Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo, die statistisch signifikant ist) bestätigen das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der

gezeigt positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 2,7 und 7) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA.

Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt. Dies ist durch das mit dem Schwellenwert von 3 % verbundene Ausmaß der Verbesserung begründet. Für die beiden höheren Schwellenwerte von 5 % und 10 % handelt es sich angesichts des Ausmaßes des belegten Effektes jedoch um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Responderanalysen machen deutlich, welches Ausmaß der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion (für die Patienten, also auf Individualebene) besitzt und dass er außerdem auf Gruppenebene klinische Relevanz besitzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 bis zu 96 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der absoluten Veränderung des FEV₁% von 4,1 % erreicht haben, was in der Effektrichtung mit der RCT VX14-661-108 übereinstimmt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) konnte in der Gesamtschau gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA versus Placebo bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie VX14-661-108 ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um 0,16 kg/m² unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein

Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da sich die Ergebnisse in beiden Subgruppen von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von 0,82 kg/m² vor, die statistisch signifikant ist. In der Subgruppe der älteren Patienten liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist. Dieser positive Effekt beim BMI hat weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA weiterbehandelten Patienten verbessert sich der BMI um weitere 1,05 kg/m² (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 96 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden (1,07 kg/m²) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis bezüglich der Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA seinem Ausmaß nach als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit als beträchtlicher Zusatznutzen für TEZ/IVA eingestuft. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration soll supportiv interpretiert werden und nicht als eine eigenständige Komponente der Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die gezeigte statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (versus Placebo) belegt, dass das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA auch bei den Patienten der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet B funktioniert. Folgerichtig werden in mehreren Aspekten des Zusatznutzens (Morbidität, Lebensqualität) Verbesserungen unter TEZ/IVA nachgewiesen, die ihrerseits einen patientenrelevanten Zusatznutzen begründen.

Von den 12 untersuchten Subgruppenfaktoren ergab sich der Faktor „Typ der RF-Mutation“ als Beleg für Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren jedoch bei unterschiedlicher numerischer Stärke beide jeweils statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA und können insgesamt als gleichgerichtet interpretiert werden. Von daher gilt der supportive Beleg auf die Senkung der Schweißchlorid-Konzentration für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 8 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel in der Therapie der CF.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien. Trotz sowohl eines sehr konsistenten numerischen Trends im Sinne einer geringeren Anzahl von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo als auch einer längeren Zeit bis zu deren Auftreten (in jeweils allen drei Kategorien) erreichen diese Trends keine statistische Signifikanz.

Die fehlende statistische Signifikanz ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl zuzuschreiben. Darüber hinaus war die Studie nicht gepowert, um Unterschiede in diesem Endpunkt zu zeigen (im Gegensatz zur Studie VX14-661-106). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-110, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 96 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Symptomatik, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergibt sich eine bedeutsame mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA versus BSC um 10,8 Punkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Bezüglich der mittleren Veränderung ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) ergab sich ein geringerer numerischer Trend zu einer Verbesserung unter TEZ/IVA, der keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich eine sehr ausgeprägte statistisch signifikante mittlere Verbesserung von 12,3 Punkten. Diese

Effektmodifikation ist vom Krankheitsverlauf auch plausibel, da die (zudem deutlich kleinere Subgruppe der) jüngeren Patienten ihre Lebensqualität zu Baseline bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ mit im Mittel ca. 81 von 100 möglichen Punkten um ca. 15 Punkte deutlich positiver einschätzten als die älteren Patienten. Dies entspricht der bei den Patienten im Anwendungsgebiet B bis zu einem Alter von 18 Jahren auch geringeren Einschränkung bezüglich der Lungenfunktion. Durch die hohe Einschätzung der Lebensqualität bei Baseline ergibt sich für die jüngeren Patienten bereits eine deutlich geringere Chance zur Verbesserung – unabhängig von der Behandlung. Insofern – und unter dem Aspekt der Langzeitbehandlung für die Patienten im Indikationsgebiet – ist gerade durch den besonders ausgeprägten Effekt bei den älteren Patienten der zu erwartende Zusatznutzen als sehr relevant einzustufen.

Zusätzlich ist die dazugehörige Responderanalyse bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (es traten keine Belege für Effektmodifikation auf). Damit ist belegt, dass die beschriebene mittlere Veränderung auch für das Gesamtkollektiv klinisch relevant ist. Die Ergebnisse zur Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R belegen auf sehr eindrucksvolle Weise, dass die bereits diskutierten deutlichen Verbesserungen bezüglich der Lungenfunktion (gemessen mittels der FEV₁%) vom Patienten wahrgenommen werden.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 96 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 96 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 10,3 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv, konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In der Symptom-Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor. Das Ausmaß, beurteilt über Hedges' g, war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R liegen deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA im Vergleich zur zVT BSC vor. Diese traten bezüglich „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ auf. In allen anderen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R lagen

entweder numerische Verbesserungen unter TEZ/IVA vor, die nicht statistisch signifikant wurden bzw. waren statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von TEZ/IVA hinsichtlich der Relevanzschwelle (Hedges' g) klein, so dass eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen vier genannten Domänen mit statistisch signifikanten positiven Veränderungen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“), die auch klinisch relevant waren (beurteilt über das Hedges' g der Effekte), traten Belege für Effektmodifikationen auf. Diese können nicht durchgängig als gleichgerichtet eingestuft werden, weshalb eine Beurteilung für keine der vier Domänen auf dem Niveau der Gesamtstudie möglich ist.

Bei der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen Belege für Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat für die Subgruppen der Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 % und bei vorhergegangener Einnahme von Azithromycin auf, sowie bei Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen war zumindest ein positiver Trend zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen, jedoch waren numerisch positive Effekte entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Bei der Domäne „Vitalität“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Es lagen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die folgenden Subgruppen vor: Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 %, Patienten ohne

eine vorhergegangene Inhalation von Antibiotika, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Vitalität“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen waren numerisch positive Effekte zugunsten von TEZ/IVA entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ vor. Hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ kann von einer Gleichgerichtetheit der positiven Veränderungen zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo ausgegangen werden. Hinsichtlich der anderen Subgruppenfaktoren ist festzustellen, dass der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren Charakteristika darauf hindeuten, dass bei ihnen die Erkrankung bereits fortgeschrittener ist bzw. Faktoren vorlagen, die im Vorfeld der Studie bereits zu einem höheren Bedarf an Komponenten der BSC geführt hatten). Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer von 8 Wochen dazu geführt haben, dass tatsächlich die ausgeprägteren Behandlungseffekte unter TEZ/IVA in der vorliegenden RCT VX14-661-108 zunächst nur für diese „schwereren Patienten“ nachweisbar waren, wobei deren kleinerer Stichprobenumfang dazu geführt haben könnte, dass statistische Signifikanzen nicht erreicht wurden.

In der Gesamtschau liegen auch für vier Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“). Diese Domänen – im Zusammenhang mit der bereits gesondert dargestellten Domäne „Atmungssystem“, für die ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für TEZ/IVA versus Placebo festgestellt werden konnte, zeigen ein konsistentes Bild, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA das Gesamtfinden des Patienten, vermittelt primär über die verbesserte Lungenfunktion, positiv beeinflusst werden konnte. Dies spiegelt sich in dieser konsistenten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eindrücklich wider.

Lebensqualität: Veränderung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den körperlichen Komponenten-Score eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante (beurteilt über Hedges' g) Verbesserung unter TEZ/IVA versus BSC. Es lagen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann. Hinsichtlich einer vorhergegangenen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten auftrat, die bereits hypertone Kochsalzlösung inhaliert hatten. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (keine vorhergegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) lag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

Lebensqualität: Veränderung im mentalen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den mentalen Komponenten-Score eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Diese erreichte bei Beurteilung mittels Hedges' g eine geringe klinische Relevanz, die in dieser Größenordnung noch nicht zu einem Hinweis eines Zusatznutzens Anlass gibt. Belege auf Effektmodifikation traten für diesen Endpunkt nicht auf.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten) liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Das bedeutet, dass sich die Ereignishäufigkeiten für diese Kategorien unerwünschter Ereignisse zwischen TEZ/IVA nicht auffällig gegenüber BSC unterscheiden und damit eine ausgezeichnete Sicherheit/Verträglichkeit des hier zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (Placebo + BSC) festzustellen ist.

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anzahl der Patienten mit Atemwegs-Symptomen

Zu dieser Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als solche im Studienprotokoll vorab geplant war, traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf, wobei die Häufigkeit unter TEZ/IVA vom Trend geringer ausfiel als unter Placebo, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Hinsichtlich des Geschlechts ist festzustellen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu weniger unerwünschten Atemwegs-Symptomen unter TEZ/IVA für die Subgruppen der männlichen Patienten auftrat (relatives Risiko = 0,2). Für diese Subgruppe wird somit eine relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegenden bzw. (zumindest nicht durchgängig) als schwer zu bezeichnenden Symptomen erreicht. Diese rechtfertigt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der alternativen Subgruppe (weibliche Patienten) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass dafür kein Zusatznutzen als belegt betrachtet werden kann.

Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende AWG B

Aufgrund der im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung einer chronischen Erkrankung regelhaft geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde die 8-Wochen-Studie VX14-661-108 im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze; Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476) durch den G-BA als zu kurz eingestuft. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 berücksichtigt, in die Patienten eingeschlossen wurden, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, vom Evidenzlevel 1b, die einen direkten Vergleich zur BSC vorlegt, der für das Anwendungsgebiet B festgelegten zVT. Angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien, der gleichen Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, identischer Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte, sowie identischer Operationalisierungen der Endpunkte wird der festgestellte Zusatznutzen gegenüber BSC in der Population der Studie VX14-661-106 bei der Bewertung des Zusatznutzens für die Population der heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel berücksichtigt.

Die Argumentation zur unterstützenden Bewertung der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 orientiert sich am Vorgehen des Evidenztransfers von älteren hin zu pädiatrischen Populationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA können Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden (9). Die Angemessenheit eines solchen Vorgehens wird im Abschnitt 4.4.2 dargelegt.

Im Falle des vorliegenden Nutzendossiers betrifft dies, wie oben bereits genannt, CF-Patienten mit F508del-Mutation, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) bzw. heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben (Anwendungsgebiet B). Für eine

Berücksichtigung der Ergebnisse analog eines Evidenztransfers wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A und B erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und RF-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor, die im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet B zudem numerisch größer sind, als im Anwendungsgebiet A. Somit können die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 für die Population in Anwendungsgebiet A auf die Population in Anwendungsgebiet B übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (im Zusammenhang auch mit der Mortalität stehend), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), sowie einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

Bei einigen Dimensionen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich geprüfter Subgruppenfaktoren vor, die aber, primär hinsichtlich mehrerer Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezüglich der Subgruppen eher gleichgerichtet auftraten. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen geringeren Nutzen gegenüber.

Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Anwendungsgebietes A (Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) auf das Anwendungsgebiet B dargelegt. Die Ergebnisse der pathophysiologisch ähnlichen Populationen zeigen gleichgerichtete Effekte, somit kann die Evidenz des Anwendungsgebietes A ebenfalls unterstützend für das hier diskutierte Anwendungsgebiet B zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammengenommen ergibt sich für **Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** auf Grundlageder Studie VX14-661-108, sowie unter ergänzender

Berücksichtigung der Verlängerungsstudie VX14-661-110 und der Studie VX14-661-106 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* **für das gesamte Anwendungsgebiet B ein beträchtlicher Zusatznutzen.**

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von TEZ/IVA bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 96 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von TEZ/IVA gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Der G-BA hat für TEZ/IVA in der Nutzenbewertung als Arzneimittel für seltene Leiden (*orphan drug designation*) einen geringen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B festgestellt (10).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 95 % der in der Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Einzelstudie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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.

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 B des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose zu bewerten. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität

sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Basis der Bewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Bei der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1). Nach dem ersten Inverkehrbringen der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor beschied der G-BA Tezacaftor/Ivacaftor einen beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen für Patienten, die homozygot bzw. heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (*residual function mutation*, RF Mutation) haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T) (11). Die Wirkstoffkombination hat für die Kalendermonate Dezember 2018 bis November 2019 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis des Apothekenverkaufspreises einschließlich Umsatzsteuer überschritten, weshalb hierfür die Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden entfallen. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den G-BA vom 4. März 2020 unterliegt Tezacaftor/Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (12).

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Anwendungsgebiete, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. Im vorliegenden Modul 4 B wird der Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt und bewertet, die an CF erkrankt sind und heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der bestmöglichen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) geführt.

In Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren bewertet, die an CF erkrankt und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung für das Anwendungsgebiet B sind im Folgenden beschrieben.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor entspricht der in der Zulassung definierten:

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W,

R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 B wird die zweite Teilpopulation adressiert, d.h. Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe der Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 25. März 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2020-B-009) (2). Zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Die korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der eingeschlossenen Studie wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in der eingeschlossenen randomisierten Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV₁%) zu Woche 8
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

- Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Symptomatik erfasst über den CFQ-R:
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gastrointestinale Symptome‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
- Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz Infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8:
 - Erhöhte Transaminasen
 - Atemwegs-Symptome
 - Atemwegs-Ereignisse

Darüber hinaus wurden häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm), häufige schwere unerwünschte Ereignisse häufige ($\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) und häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufige ($\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) nach MedDRA SOC und PT für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse wurden auch solche Ereignisse als häufige Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden nach SOC und PT lediglich deskriptiv dargestellt; ebenso wie die nach Schweregrad differenzierten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, da unerwünschte Ereignisse jeweils gemäß der schwersten Intensität berichtet wurden.

Studientypen

Es wurde eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet B eingeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens ist dadurch direkt auf der Basis der Evidenz dieser Studie möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des direkten Vergleichs aus der RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt.

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.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor wird nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Jugendliche und erwachsene Patienten \geq 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G, 3849+10kbC \rightarrow T)	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und/oder auf dem zweiten Allel keine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben oder Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben und die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Einmal täglich: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg morgens und Ivacaftor 150 mg (im Abstand von 12 Stunden)	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 8 Wochen Therapiedauer	6	kürzer als 8 Wochen Therapiedauer	6

Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:

Patientenpopulation:

Die hier in Modul 4 B betrachtete Teilpopulation umfasst die Behandlung von zystischer Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Intervention:

Die Intervention entspricht dem zulassungskonformen und bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Gemäß Zulassung ist täglich die orale Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (q12h) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen. Dies entspricht der Festlegung aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 25. März 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2020-B-009) (2). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 B wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. TEZ/IVA für Tezacaftor/Ivacaftor + *Best Supportive Care* und PLA für Placebo + *Best Supportive Care*. Es wird damit im Folgenden nicht jedes Mal erneut erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden, obwohl dem so war.

Endpunkte:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die die Morbidität, Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der zystischen Fibrose beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von ansonsten relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 8 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet B als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, da sie in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde und mithin die Grundlage der Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bildet. Unter Berücksichtigung der Bedingungen einer Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für seltene Leiden ist die Evidenz, die zur Zulassung geführt hat, gleichzeitig auch die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen.

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt. Aus diesem Grund wird auch keine systematische Literaturrecherche für nicht randomisierte Studien durchgeführt. Die Darstellung der nicht randomisierten Studie erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.

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.

Am 01.04.2020 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (13) für die Suche nach RCT angewandt.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

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](http://www.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/arsneimittel-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-A 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.

Am 02.04.2020 und 18.05.2020 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- WHO Register *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP)
- *Clinical Data* Suchportal der European Medicines Agency
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS).

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

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 –ergebnissen¹. 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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

(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.

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.

Bei den in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1 dargestellten Studien handelt es sich ausnahmslos um Studien des pU. Dafür wurde die G-BA Seite am 01.04.2020 nach der Studiennummern der identifizierten RCT (VX14-661-108) durchsucht. Die Darstellung der Ergebnisse in dem vorliegenden Dossier erfolgt konsistent zu der Darstellung in den unten aufgeführten Verfahren und wurde gemäß den Anforderungen durch die neue Modulvorlage an den entsprechenden Stellen ergänzt. Es wurden folgende Verfahren identifiziert:

- Tezacaftor/ Ivacaftor (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408)
- Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476)
- Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477)

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden

Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfalle als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle einer positiven Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde mit den Treffern aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar - gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

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.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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.

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

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erfolgt entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (*Flow-Charts*) beschrieben.

Das Design und die Methodik der nicht randomisierten, einarmigen Studie, die zusätzlich und unterstützend im Dossier beschrieben wird, werden ebenso anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements inklusive von Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt (soweit möglich für Nicht-RCT).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

Charakteristika der Studienpopulation:

Die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie werden anhand demographischer sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. Angaben zur Krankheitslast beschrieben, die jeweils zu Studienbeginn (*Baseline*) erhoben wurden. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- Abstammung (weiß / schwarz / asiatisch / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Region (Nordamerika / Europa)
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%)
- Klassifikation des FEV₁% bei Baseline (<40% vs. ≥40% und <70% vs. ≥70%)
- Schweißchlorid-Konzentration
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Corticosteroiden in der Vortherapie (ja / nein)
- Behandlung mit Azithromycin in der Vortherapie (ja / nein)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Weitere Patientencharakteristika können dem Studienbericht der eingeschlossenen RCT entnommen werden. Dieser umfasst u.a. zusätzliche Parameter der Lungenfunktionsmessung sowie Angaben zur Körperstatur der Patienten.

Patientenrelevante Endpunkte:

Mortalität

- **Mortalität**

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm dargestellt.

Des Weiteren dient die Veränderung der Lungenfunktion zusätzlich zu ihrem Beitrag als Parameter für Morbidität auch als Surrogatparameter für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4).

Morbidität

- **Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (14). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) (15). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (8).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 8 Wochen. Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen Veränderungen zu Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. PLA). Des Weiteren werden die Responderanalysen für die absoluten Veränderungen zu Woche 8 berichtet. Hierzu werden die Patienten anhand ihrer Ergebnisse mittels verschiedener Schwellenwerte (3%, 5% und 10%) in Responder bzw. Non-Responder klassifiziert.

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* (16) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben:

Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,

- der die Anwendung seines kurzwirksamen β -Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls

ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß den folgenden Vorgaben erfolgen:

- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. Die Häufigkeit, mit der dies in den Studien vorkam, ist dem Studienbericht nicht zu entnehmen. Unter der Annahme, dass dies mit vergleichbarer relativer Häufigkeit in jeweils beiden Studienarmen vorkam (und insgesamt selten), hat diese Tatsache keinen verzerrenden Einfluss auf die Schätzung des Behandlungseffektes.
- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (17). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.

- **Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA (14). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (18). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁% (18). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (8). Zudem wurde der BMI in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor und zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (3–6).

Operationalisierung: Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der

Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen Veränderungen zu Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. Placebo).

Der *Body Mass Index* wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

- **Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (19). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von < 30 mmol/l als normal betrachtet werden (20). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Tezacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung: Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen prozentualen Veränderungen zu Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. Placebo).

- **Inzidenz von pulmonalen Exazerbationen und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation anhand der:**

- Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
- Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

- Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (15, 21–24). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (15). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV₁ der CF-Patienten insgesamt schneller ab (15). Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gelten analoge Zusammenhänge (25). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (15, 21, 26). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier pulmonalen Therapeutika bei CF (27, 28). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (8). Im Rahmen der Bewertung von Ivacaftor Monotherapie sowie der Erstzulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden pulmonale Exazerbationen als patientenrelevant anerkannt (3–6).

Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums

- Abnahme der Lungenfunktion um 10%
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung

- **Veränderung der Symptomatik erfasst über den CFQ-R**
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8
 - Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Lebensqualität

- **Veränderung der Lebensqualität erfasst über den CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
 - Veränderung der Punktzahl in den 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen (29, 30). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (31, 32). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (33). Dies wurde auch vom G-BA in früheren Bewertungen der Indikation CF zu Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor so anerkannt (3–6).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (33, 34). Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln (35). Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt (36–40). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (41). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch

Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (34, 35, 42, 43).

Neben der Patientenversion des CFQ-R wurde in den klinischen Studien zu Tezacaftor/Ivacaftor für Kinder der Altersgruppe 12 bis 13 Jahre auch die spezielle Version für Eltern und Betreuer verwendet. In diesem Fragebogen wird die Einschätzung der Eltern beziehungsweise der Betreuer zur Symptomatik der Erkrankung (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und zu einzelnen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) abgefragt. Bezugnehmend auf die bisherigen Nutzenbewertungen zu Tezacaftor/Ivacaftor, in denen die Ergebnisse der Eltern/Betreuer-Version des CFQ-R keine Berücksichtigung fanden, wird in dem vorliegenden Nutzendossier auf die Darstellung der Ergebnisse des Eltern/Betreuer-Fragebogens verzichtet (38).

Operationalisierung: Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich die spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Für jede Version des CFQ-R gilt, dass für jede Domäne jeweils ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.

- **Veränderung des SF-12 (anhand des körperlichen und mentalen Komponentenscores) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**

Der SF-12 (*Short Form 12-Items Health Survey*) ist ein validierter generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7). Er misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in acht Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder der Behandlung. Der SF-12 ist die Kurzform des analogen, ebenfalls sehr verbreiteten SF-36. In dieser verkürzten, dadurch schneller und leichter zu kompletierenden Fassung, ermöglicht es der SF-12, die vom SF-36 bekannten Summen-Scores, den körperlichen und den mentalen Komponenten-Score (*physical component score* (PCS) und *mental component score* (MCS)), zu reproduzieren. Es kam die revidierte Fassung des SF-12 aus dem Jahr 2000 zum Einsatz (SF-12 (v2)) (44). Wegen des Ziels des SF-12, eine verkürzte und vereinfachte Version zur Rekonstruktion des PCS und MCS des SF-36 zu sein, wurde primär die Kriterium-basierte Validität und eine hohe Korrelation zum SF-36 belegt (7, 45). Dies wurde u.a. auch in Deutschland unabhängig gezeigt (45). In einer Allgemeinpopulation wurde auch eine hohe Korrelation zum EQ-5D nachgewiesen (46). Eine generell oder spezifisch für CF gültiger minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimum clinically important difference*, MCID) wurde für

den SF-12 nicht nachgewiesen, obwohl es dazu Untersuchungen bei unterschiedlichen Patientenkollektiven und Grunderkrankungen gibt.

Operationalisierung: Die Patienten sollten den SF-12 (v2) im Rahmen der Visiten zum Screening sowie jeweils zu Baseline, Woche 4 und Woche 8 jeder Behandlungsperiode ausfüllen, zusätzlich 4 Wochen nach jeder Behandlungsperiode im Rahmen eines Safety-Follow-Up. Der SF-12 musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden, jedoch nach dem Ausfüllen des CFQ-R. Die Patienten füllten eine Version des SF-12 (v2) in einer für ihre Muttersprache validierten Übersetzung aus. Es werden nach dem Scoring-Algorithmus Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die bis Woche 8 zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF bis Woche 8
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8:
 - Erhöhte Transaminasenwerte
 - Atemwegs-Symptome
 - Atemwegs-Ereignisse
- Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC und PT bis Woche 8 (≥ 10 % in einem Studienarm bzw. 10 Patienten und ≥ 1 % in einem Studienarm)
- Anzahl der Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC und PT bis Woche 8 (≥ 5 % in einem Studienarm bzw. 10 Patienten und ≥ 1 % in einem Studienarm)
- Anzahl der Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC und PT bis Woche 8 (≥ 5 % in einem Studienarm bzw. 10 Patienten und ≥ 1 % in einem Studienarm)

Unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse werden auch solche Ereignisse als häufige Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß MedDRA, Version 19.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

Für die Darstellung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse blieben Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, als Ereignisse, die ein Fortschreiten der Erkrankung widerspiegeln, unberücksichtigt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind allgemein definiert als unerwünschte Ereignisse, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme
- Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie / Geburtsfehler
- klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)
- Tod

Als schwere unerwünschte Ereignisse werden im vorliegenden Dossier solche Ereignisse zusammengefasst, die mit einer „schweren“ oder „lebensbedrohlichen“ Intensität auftraten. Die Auswertung unerwünschter Ereignisse bezieht sich in der eingeschlossenen Studie nur auf die Ereignisse mit der schwersten Intensität. In die Auswertung milder und moderater unerwünschter Ereignisse gingen also nur die Patienten ein, die kein Ereignis schwererer Intensität erlitten haben. Daher wird bei der nach Schweregrad differenzierten Übersicht von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT auf die Berechnung von Effektschätzern verzichtet.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im Studienverlauf (jeweils gesamte Behandlungsperiode von 8 Wochen) aufgetreten sind.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der relativen Risiken statt.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert und analog mittels relativer Risiken im Sinne von Responderanalysen ausgewertet.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche

Endpunkte die Ergebnisse anstatt mittels der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik (47) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben. Geringfügige Abweichungen zu den Ergebnissen im Studienbericht können hierbei auftreten, da für die Zusatzanalysen im Rahmen der Dossiererstellung die Behandlungsperioden mit der Ivacaftor Monotherapie explizit unberücksichtigt bleiben, während sie in den Darstellungen im Studienbericht mit in die Modellierung einfließen.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer *Hazard Ratios* mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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.

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 verwendet⁶ 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.

Da nur eine RCT zur Verfügung steht, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 4.3.1.3.23).

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.

Folgende Subgruppen wurden analysiert:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV₁% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- FEV₁% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Typ der RF-Mutation (Klasse V versus Klasse II bis IV)
- Region (Nordamerika / Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Azithromycin (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV₁% bei Baseline“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Letzterer spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (47).

Aus dieser Anforderung ergibt sich, dass keine Subgruppenanalysen für die Mortalität (es liegen keine Ereignisse vor) durchgeführt wurden und daher auch nicht dargestellt werden.

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

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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.*
- *Genau 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.*

Da für Anwendungsgebiet B eine direkt vergleichende RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vorlag, war es nicht notwendig, einen indirekten Vergleich durchzuführen.

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	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX14-661-108	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen Behandlungsdauer je Behandlungsarm (Cross-Over Studie)	Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) Placebo oral q12h
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 Angaben in Tabelle 4-4 entsprechen dem Stand per 01.04.2020, dem Datum der Durchführung der systematischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor für das hier relevante Anwendungsgebiet B.

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
-	-

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.

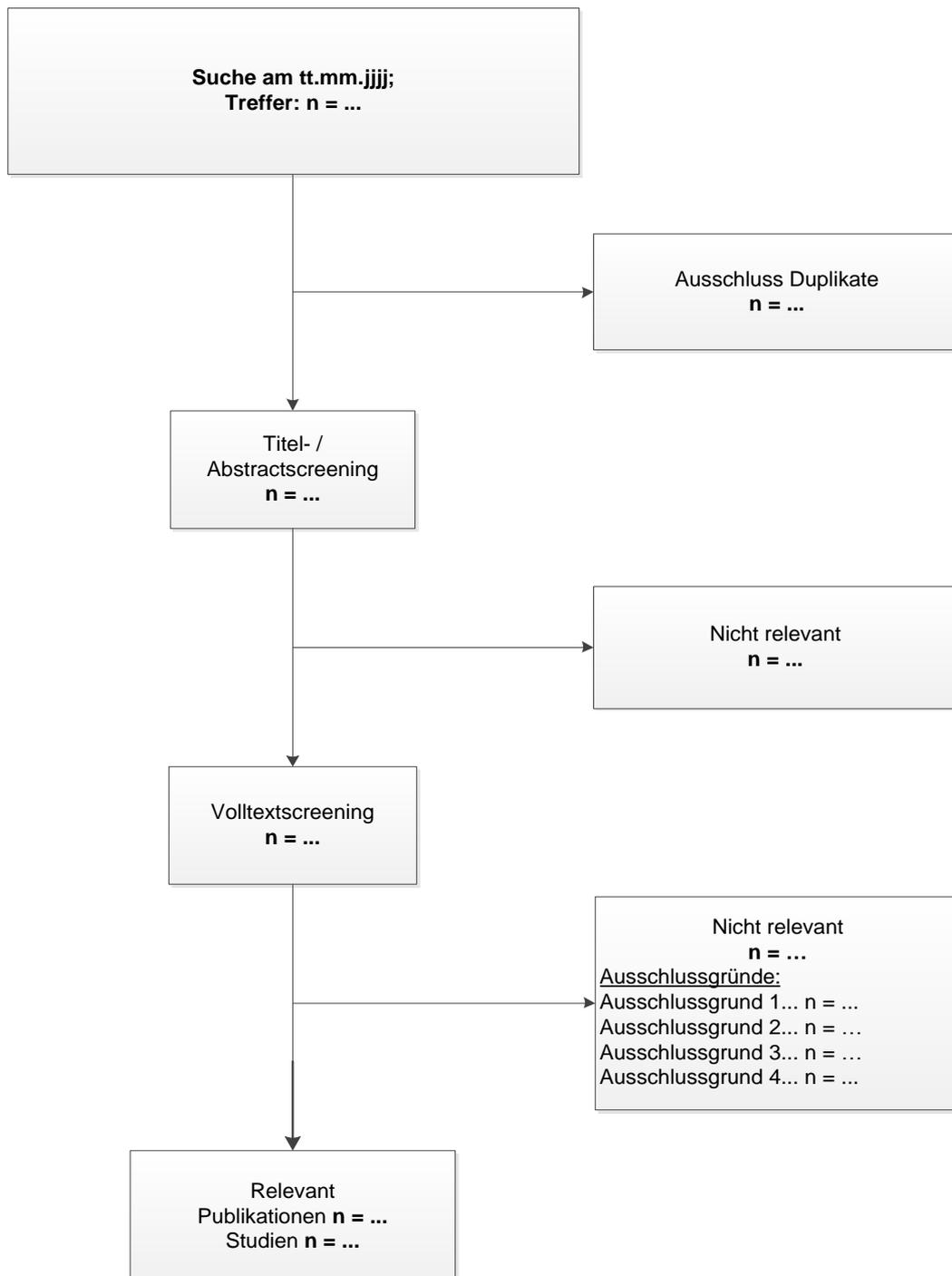


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

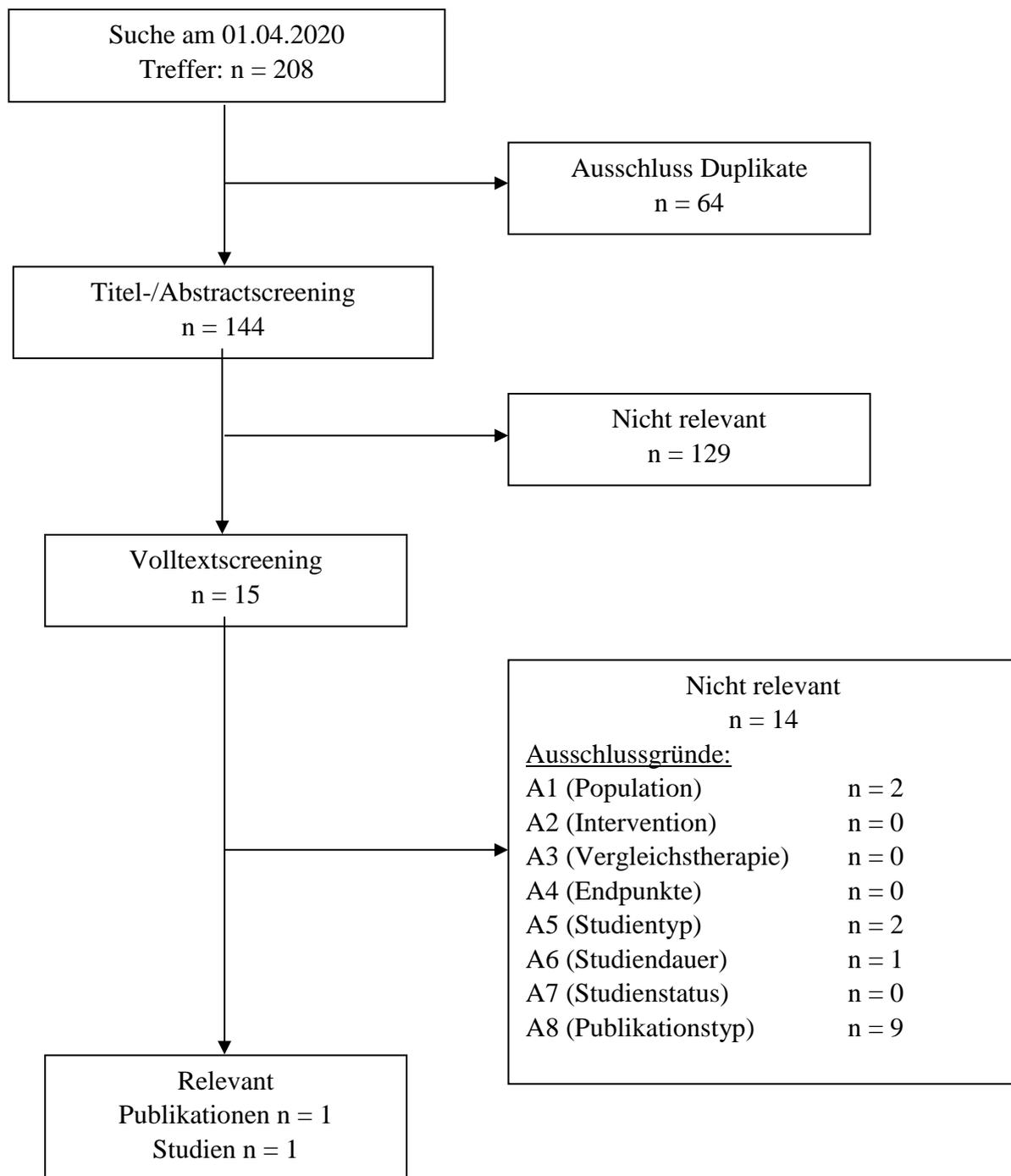


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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-B.

[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 Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX14-661-108	clinicaltrials.gov (NCT02392234) (48) EUCTR (2014-004788-18) (49) ICTRP (50)	ja	ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor für das hier relevante Anwendungsgebiet B wurden am 02.04.2020 und 18.05.2020 durchgeführt.

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)
VX14-661-108	<p><u>Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Ivacaftor"</u> (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, homozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477) (51) • IQWiG Nutzenbewertung (A19-71) (52) • Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (A19-71) (53) <p><u>Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Tezacaftor/Ivacaftor"</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408) (54) • G-BA Nutzenbewertung (D-408_Teil B) (55) • Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (56) <p><u>Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Ivacaftor"</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-417) (57) • Nutzenbewertung G-BA: AWG B (58) 	Ja	Ja	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Information aus Tabelle 4-7 bezieht sich auf den Stand vom 01.04.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VX14-661-108	ja	ja	nein	ja (59)	ja (48–50)	ja (51–58, 60)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >		
VX14-661-108	RCT, doppelblind, cross-over-Design, zwei Behandlungs-Perioden	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens	<ul style="list-style-type: none"> • Tezacaftor 100 mg oral / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor 150 mg oral im Abstand von 12 Stunden (abends) • Placebo oral q12h jeweils zusätzlich zu Best Supportive Care Zwei Sequenz-Gruppen: TEZ/IVA → Placebo und Placebo → TEZ/IVA. Patienten im FAS: TEZ/IVA: In Periode 1: n=83, in Periode 2: n=78. Placebo: In Periode 1: n=80, in Periode 2: n=81. Damit stehen im FAS insgesamt jeweils 161 Patienten mit Behandlungsepisoden für TEZ/IVA bzw. Placebo zur Auswertung zur Verfügung. (Anmerkung: In der Studie war als dritte Behandlungsoption auch noch die Gruppe „Ivacaftor 150mg qd“ enthalten. Auf die Darstellung dieser Behandlungs-Gruppe wird im Design und in den Ergebnissen verzichtet, da sie nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist.	Run-in: 4 Wochen; Behandlung: je Periode 8 Wochen, Wash-out Periode zwischen den Behandlungen: 8 Wochen. Die zweite Behandlungs-Periode wird gefolgt von einer Safety-follow-up-Visite nach 4 Wochen	Nordamerika (USA, Kanada) und Europa (Deutschland, Italien, Frankreich, UK, Niederlande, Belgien – hierzu auch Australien und Israel mit je 1 Patienten gezählt) 3/2015 – 2/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> absolute Veränderung des FEV ₁ % <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> relative Veränderung des FEV ₁ % Pulmonale Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten) Veränderung des BMI, BMI z-Score, Gewicht, Größe, Schweißchlorid-Konzentration CFQ-R: Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ sowie aller anderen Domänen des CFQ-R Veränderung des SF-12 (MCS, PCS) Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Mortalität

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Studie	TEZ/IVA + BSC	Placebo + BSC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
VX14-661-108	morgens 1 Tablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg, sowie 1 Tablette IVA 150 mg im Abstand von 12 Stunden (d.h. abends) zusätzlich zu Best Supportive Care	Placebo, oral q12h zusätzlich zu Best Supportive Care	Behandlungsdauer: 8 Wochen Beibehaltung der Vortherapie
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=83	Periode 1 Placebo N=80
Geschlecht, n (%)		
männlich	35 (42,2)	34 (42,5)
weiblich	48 (57,8)	46 (57,5)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	35,6 ± 13,5	32,6 ± 13,9
< 18 Jahre [n (%)]	11 (13,3)	11 (13,8)
≥ 18 Jahre [n (%)]	72 (86,7)	69 (86,3)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	80 (96,4)	77 (96,3)
schwarz/afroamerikanisch	2 (2,4)	1 (1,3)
andere	0 (0,0)	1 (1,3)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (1,2)	4 (5,0)
andere	82 (98,8)	75 (93,8)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	45 (54,2)	39 (48,8)
Europa ^a	38 (45,8)	41 (51,3)

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=83	Periode 1 Placebo N=80
Art der Restfunktions-Mutation		
Klasse V	50 (60,2)	48 (60,0)
Klasse II bis IV	31 (39,8)	32 (40,0)
Patienten mit Pankreasinsuffizienz bei Baseline, n (%)		
ja	11 (13,3)	11 (13,8)
nein	60 (72,3)	56 (70,0)
FEV ₁ %, Mittelwert ± SD [%]	61,8 ± 14,9	62,1 ± 14,0
FEV ₁ % zu Baseline, n (%)		
< 40%	8 (9,6)	6 (7,5)
≥ 40%	75 (90,4)	74 (92,5)
< 70%	56 (67,5)	54 (67,4)
≥ 70%	27 (32,5)	26 (32,6)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	23,61 ± 4,63	24,56 ± 5,04
CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, Mittelwert ± SD	66,5 ± 17,9	67,8 ± 17,5
Schweißchlorid-Konzentration, Mittelwert ± SD [mmol/l]	64,1 ± 28,9	70,7 ± 24,0
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)		
ja	26 (31,3)	23 (28,8)
nein	57 (68,7)	57 (71,2)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie, n (%)		
ja	74 (89,2)	71 (88,8)
nein	9 (10,8)	9 (11,2)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)		
ja	43 (51,8)	39 (48,8)
nein	40 (48,2)	41 (51,2)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%)		
ja	50 (60,2)	45 (56,3)
nein	31 (39,8)	35 (43,7)
Frühere Behandlung mit Azithromycin, n (%)		
ja	32 (38,6)	38 (47,5)
nein	49 (61,4)	42 (52,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	52 (62,7)	48 (60,0)
negativ	29 (37,3)	32 (40,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Von den Patientencharakteristika her gibt es eine gute Vergleichbarkeit mit den zu erwartenden Charakteristika der Patienten im Anwendungsgebiet B im deutschen Versorgungsalltag. Da die Studie zu ca. 50 % jeweils in Europa und Nordamerika durchgeführt wurde und zudem mehr als 95 % der Studienpatienten kaukasischer Abstammung sind, kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Es soll noch darauf hingewiesen werden, dass in die Studie auch Patienten mit drei CFTR-Mutationen eingeschlossen werden konnten, die nicht von der Indikation umfasst sind (das sind D110H, E831X und R347H). Insgesamt waren 6 der 244 Studienpatienten davon betroffen. Damit sind maximal 2,5 % der Studienpatienten nicht von der Indikation umfasst. Da es sich bei der Studie um ein Zwei-Perioden Crossover-Design mit drei Behandlungen handelt - wodurch es sechs Behandlungs-Sequenzgruppen gab – ist der Anteil der für die Bewertung relevanten Patienten außerhalb der Indikation höchstwahrscheinlich noch geringer als 2,5 %, jedoch liegen darüber keine genaueren Angaben der hier einfließenden 161 Studienpatienten vor. Wegen dieses sehr geringen Anteils der Patienten außerhalb der Indikation kann die Studie jedoch in ihrer Gesamtheit (für die hier relevanten Behandlungen) für die Bewertung des Zusatznutzens entsprechend der Teilindikation im vorliegenden Modul 4 B - wie im Folgenden dargestellt - herangezogen werden. Eine Übersicht über die CFTR-Mutationen der Patienten in der eingeschlossenen Studie VX14-661-108 ist in Tabelle S1 des Anhangs zur Publikation von Rowe et al. 2017 (61) gegeben.

Eine detaillierte Übersicht der Anzahl der Patienten in den jeweiligen Behandlungssequenzen, inkl. derer, die die Behandlung beendet bzw. abgebrochen haben, ist im Studienbericht enthalten (59) und eine post hoc erstellte detailliertere Darstellung pro Periode kann zusätzlich für die diesbezügliche Bewertung der Studien herangezogen werden (62). Diese Darstellungen zeigen, dass es sich um insgesamt sehr wenige Abbrüche innerhalb der Studienperioden handelt, wodurch ein diesbezügliches Verzerrungspotenzial weitestgehend ausgeschlossen werden kann.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 die Anzahl der jeweiligen Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn (Baseline), sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

Tabelle 4-12: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	Periode 1 Placebo N=81
Antibiotika insgesamt		
laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	49 (58,3)	52 (64,2)
nein	35 (41,7)	29 (35,8)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	59 (70,2)	73 (90,1)
nein	25 (29,8)	8 (9,9)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	10 (28,6)	21 (72,4)
i.v. Antibiotika		
laufende i.v. Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	84 (100,0)	81 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> von allen Patienten:		
ja	7 (8,3)	10 (12,3)
nein	77 (91,7)	71 (87,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:		
ja	0 (0,0)	1 (3,4)
Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (63)		

Tabelle 4-13: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	Periode 1 Placebo N=81
laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	44 (52,4)	44 (54,3)
nein	40 (47,6)	37 (45,7)

Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (2,9)
Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (63)		

Tabelle 4-14: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	Periode 1 Placebo N=81
inhalative Medikation insgesamt		
laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	79 (94,0)	80 (98,8)
nein	5 (6,0)	1 (1,2)
Patienten, die inhalative Medikation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (100,0)
Mukolytika		
laufende Mukolytika <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	65 (77,4)	64 (79,0)
nein	19 (22,6)	17 (21,0)
Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	3 (17,6)
Bronchodilatoren		
laufende Bronchodilatation <u>zu Studienbeginn</u>		
ja	75 (89,3)	72 (88,9)
nein	9 (10,7)	9 (11,1)
Patienten, die Bronchodilatation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (11,1)
Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (63)		

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX14-661-108 Patienten eingeschlossen wurden, die einen ausgeprägten Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Care* (BSC) bei CF sind. Dargestellt wurden Antibiotikagaben (unterschieden nach genereller Antibiotikagabe und i.v. Antibiotika), Anwendungen von Physiotherapie und inhalative Medikamente (unterschieden nach Mukolytika und Bronchodilatoren). Das Ausmaß dieser Vor- und Begleitmedikation kann zur Charakterisierung des Schweregrades dieser Patienten herangezogen werden. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse, dass bezüglich dieser Komponenten der zVT, trotz bereits überwiegender Anwendung bei Baseline, im Studienverlauf Anpassungen vorgenommen

werden konnten und somit dem individuellen medizinischen Bedarf entsprochen wurde. Damit ist das Vorhandensein von BSC als der zVT für die Nutzenbewertung in der Studie VX14-661-108 gut belegt.

Tabelle 4-15 zeigt die Beobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Beobachtungsdauern beider Studienarme kann auf Analysen, die Unterschiede zwischen Beobachtungsdauern berücksichtigen, verzichtet werden.

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Wochen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie VX14-661-108	
	TEZ/IVA + BSC N=161	Placebo + BSC N=161
Gesamtbeobachtungsdauer		
N	161	161
MW	10,20 (2,14)	10,11 (2,27)
Median	11,57	11,43
Min - Max	6,43 - 14,00	5,14 - 14,57
ppFEV1 (%)		
N	161	161
MW	10,01 (2,28)	9,93 (2,49)
Median	9,14	9,14
Min - Max	3,86 - 14,00	2,14 - 14,57
CFQ-R Atmungsdomäne Score (Kinder im Alter von 12 und 13, Jugendliche und Erwachsene zusammengefasst)		
N	161	161
MW	10,20 (2,14)	10,04 (2,39)
Median	11,57	11,43
Min - Max	6,43 - 14,00	0,14 - 14,57
Quelle: Table 1.1.1 Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint (63) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen externen Anbieter vorab mittels eines computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX14-661-108 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Ein potentieller Carry-Over-Effekt, der bei einer Crossover-Studie generell möglich wäre, kann für die Studie ausgeschlossen werden. Sie wurde von vornherein so geplant, dass auf der Basis der langen Washout-Periode von 8 Wochen zwischen den beiden Behandlungsperioden übliche Analysen für Carry-Over-Studien nicht erforderlich waren. Dies wurde a priori im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan so geplant. Speziell für diesen Sachverhalt wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses Analysen bzgl. der intraindividuellen Baseline-Werte der beiden Behandlungsperioden angefertigt (64). Für die drei Parameter FEV₁%, CFQ-R „Atmugssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration ergibt sich, dass die jeweiligen Baseline-Werte zwischen den Behandlungsperioden sehr gut vergleichbar waren und somit von einem vernachlässigbaren Carry-Over-Effekts ausgegangen werden kann. Diese Einschätzung hat auch das CHMP getroffen (65).

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX14-661-108
Mortalität bis Woche 8	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8	ja
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8*	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8*	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8*	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	ja

Endpunkt	untersucht in Studie VX14-661-108
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	ja
Darstellung aller Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach <i>System Organ Class</i> (SOC)	ja
<p>* Pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose wurden in Studie VX14-661-106 sowohl als Wirksamkeitsendpunkt, als auch im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Um die doppelte Berücksichtigung innerhalb der Nutzenbewertung zu vermeiden, bleiben Ereignisse, die als „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ kodiert waren entsprechend der Modulvorlage und der Empfehlung des G-BA aus dem Beratungsgespräch (2) vom 25. März 2020 bei der Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unberücksichtigt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 – 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.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode bzw. in den wash-out und safety follow-up Perioden) als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> .

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Todesfälle bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	0 (0,0)	0 (0,0)	- - -
Quelle: Abschnitt 12.3.1.1 im Studienbericht Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf trat in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall auf.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – 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.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (66) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (17). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV₁% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]	
N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittelwert ± SE			Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI]	p-Wert
TEZ/IVA	161	62,15 ± 14,74	156	68,90 ± 16,18	6,69 ± 7,03	159	6,38 ± 0,48	6,668
PLA	161	62,22 ± 14,28	153	61,56 ± 14,36	-0,37 ± 6,58	160	-0,28 ± 0,47	[5,491;7,844] p<0,0001

Quellen: Tab. 05 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die FEV₁%-Werte steigen - bei sehr guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer um ca. 6,7 % an, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfallen bzw. praktisch unverändert bleiben. Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere Verbesserung um 6,67 % im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass sich die Patienten im TEZ/IVA-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Weiterhin stellt eine mittlere Zunahme im absoluten FEV₁% von 6,7 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) – unter zusätzlicher Beachtung der relativ kurzen Behandlungsdauer - ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar. Die klinische Bedeutung dieser mittleren Verbesserung wird in den nachfolgenden Responderanalysen der Änderungen des FEV₁% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen (26).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.3 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (66) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre)(17). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁ um mindestens den angegebenen Schwellenwert zu Woche 8 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende drei Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3% vs. ≥ 3% ▪ < 5% vs. ≥ 5% ▪ < 10% vs. ≥ 10% <p>Diese Schwellenwerte werden wie angegeben zur Ermittlung der Responderraten auf die absoluten FEV₁-Änderungen angewandt. Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV₁% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die

tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%					
VX14-661-108	161	161	104 (64,6)	38 (23,6)	2,71 [2,01;3,67], p<0,0001 11,59 [4,35;30,85], p<0,0001 41,1% [31,3%;51,0%], p<0,0001
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%					
VX14-661-108	161	161	82 (50,9)	23 (14,3)	3,58 [2,38;5,39], p<0,0001 46,97 [5,55;397,09], p=0,0006 36,7% [27,2%;46,1%], p<0,001
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%					
VX14-661-108	161	161	41 (25,5)	6 (3,7)	6,91 [3,01;15,85], p<0,0001 133,38 [4,59;3.878,72], p=0,005 21,8% [14,3%;29,2%], p<0,0001
Quelle: Tab. 06 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Responderanalysen bezüglich unterschiedlicher Schwellenwerte der absoluten Verbesserung des FEV₁% (3 %, 5 % oder 10 %) zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit TEZ/IVA gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist hinsichtlich der Effektstärke im RR je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt, wobei er bei Verbesserungen um mindestens 10 % am stärksten ist (RR = 6,91). Für alle drei verwendeten

Schwellenwerte sind die Effekte zugunsten von TEZ/IVA statistisch signifikant. Besonders hervorzuheben ist, dass über 50 % der Patienten unter TEZ/IVA eine Verbesserung von mindestens 5 % FEV₁% erreichen (unter Placebo sind es nur knapp 15 %) und ca. ein Viertel aller Patienten unter TEZ/IVA sogar Verbesserungen von mindestens 10 % erfahren, was unter Placebo nur bei knapp 4% der Patienten eintritt. Eine Verbesserung von mindestens 5 % und umso mehr von mindestens 10 %, die jeweils bereits nach 8 Wochen Behandlung erreicht werden, sind definitiv vom Patienten subjektiv als Verbesserung erfahrbar. Dies wird durch sehr konsistente und überzeugende Effekte hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels des CFQ-R und des SF-12) nachdrücklich bestätigt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (66) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre)(17). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV₁% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde.</p> <p>Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse				MMRM ^a -Analyse			
	Baseline		Woche 8		Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	N	Mittlere relative Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]	
N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittelwert ± SE			Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
VX14-661-108								
TEZ/IVA	161	62,15 ± 14,74	156	68,90 ± 16,18	11,40 ± 12,86	159	11,04 ± 0,80	11,157
PLA	161	62,22 ± 14,28	153	61,56 ± 14,36	-0,20 ± 10,88	160	-0,12 ± 0,80	[9,152;13,161] p<0,0001

Quellen: Tab. 07 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen

Die FEV₁%-Werte steigen – bei sehr guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer relativ zu Baseline um statistisch signifikante ca. 11,4 % an, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfallen bzw. praktisch unverändert bleiben (Änderung nicht statistisch signifikant). Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere relative Verbesserung um 11,16 % im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass sich die Patienten im TEZ/IVA -Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Weiterhin stellt eine mittlere relative Zunahme des FEV₁% von mehr als 11 % unter TEZ/IVA-Behandlung (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) – unter zusätzlicher Beachtung der relativ kurzen Behandlungsdauer - ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar. Die klinische Bedeutung dieser mittleren relativen Verbesserung wurde bereits anhand Responderanalysen der absoluten Änderungen des FEV₁% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen (26). Der Schwerpunkt der Interpretation für diese Nutzenbewertung liegt eindeutig auf der absoluten Änderung des FEV₁% versus Baseline und der dazu vorgelegten Responderanalysen. Die relativen FEV₁%-Änderungen hingegen sollen nicht separat dafür herangezogen werden, sie stützen jedoch die Ergebnisse zur absoluten Änderung.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – 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 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-BMI (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [kg/m ²]	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²]	
N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]	N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]	Mittelwert ± SE			Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
VX14-661-108								
TEZ/IVA	161	24,06 ± 4,74	158	24,34 ± 4,90	0,34 ± 0,96	160	0,34 ± 0,06	0,155
PLA	161	24,63 ± 5,41	160	24,84 ± 5,59	0,18 ± 0,81	161	0,18 ± 0,06	[-0,001;0,311] p=0,0519

Quellen: Tab. 09 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden
^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Im TEZ/IVA-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 8 um ca. 0,34 kg/m² an, im Placebo-Arm ist der Anstieg mit 0,18 kg/m² geringer ausgeprägt. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei 0,15 kg/m². Dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant. Da der BMI bei Baseline mit im Mittel 24 kg/m² für dieses Patientenkollektiv im Normbereich liegt, ist eine statistisch signifikante Erhöhung im Studienverlauf auch nicht zu erwarten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Zu Baseline (wenn nicht bereits ausreichend in der Patientenakte dokumentiert) sowie zu Tag 1, Woche 4 und Woche 8 jeder Behandlungsperiode erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV1% zum Screening-Zeitpunkt und nach der Baseline-Schweißchlorid-Konzentration adjustiert.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]	
N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	Mittelwert ± SE			Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
TEZ/IVA	158	66,99 ± 26,81	149	59,97 ± 29,03	-8,94 ± 13,15	151	-9,60 ± 0,99	-9,287
PLA	157	70,12 ± 25,73	147	71,72 ± 25,25	0,43 ± 11,11	151	-0,31 ± 0,99	[-11,824;-6,751] p<0,0001

Quellen: Tab. 08 in den Zusatzanalysen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

^a MMRM: mixed model with repeated measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline Schweißchlorid; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry

^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die Schweißchlorid-Konzentration fällt – bei guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer um statistisch signifikante 9,6 mmol/l ab, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfällt bzw. praktisch unverändert bleibt (keine statistisch signifikante Veränderung). Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere Verbesserung um 9,29 mmol/l im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist.

Diese Veränderung belegt das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA bei den Patienten im Anwendungsgebiet B. Da im Kollektiv der Patienten mit RF der mittlere Baseline-Wert des Schweißchlorids bei knapp 70 mmol/l lag und im Bereich unter 60 mmol/l von einer grenzwertigen Erhöhung des Schweißchlorids spricht, ist eine Senkung um ca. 10 mmol/l (versus Placebo) nach nur 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA auf einen mittleren Wert um die 60 mmol/l ein Indiz für eine deutliche Reduktion dieses diagnostischen Markers für CF auf mittlere Werte, die nur noch grenzwertigen Anlass zu einer CF-Diagnose geben würden (obwohl selbstverständlich die Diagnose für die Patienten der Zielpopulation auch genetisch gesichert ist).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt <p>inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-FEV₁% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
jedwede pulmonale Exazerbation					
VX14-661-108	161	161	11 (6,8)	19 (11,8)	0,58 [0,29;1,16], p=0,1220 0,51 [0,22;1,19], p=0,1167 -6,78% [-13,9%;0,3%], p=0,0617
pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe					
VX14-661-108	161	161	4 (2,5)	9 (5,6)	0,43 [0,14;1,37], p=0,1536 0,40 [0,12;1,37], p=0,1451 -4,56% [-12,6%;3,5%], p=0,2691
pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung					
VX14-661-108	161	161	3 (1,9)	5 (3,1)	0,60 [0,15;2,49], p=0,4849 0,58 [0,14;2,51], p=0,4670 -3,03% [-13,2%;7,2%], p=0,5608
Quelle: Tab. 10 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Sowohl für jedwede pulmonale Exazerbationen als auch für die definitiv schwereren pulmonalen Exazerbationen, die eine Therapie mit i.v. Antibiotika bzw. eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen, ist das Risiko für das Auftreten unter TEZ/IVA sehr deutlich geringer als unter Placebo, so dass das RR zwischen ca. 0,4 und 0,6 liegt. Aufgrund des im Behandlungszeitraum von 8 Wochen jedoch sehr geringen Gesamtrisikos für pulmonale Exazerbationen (für alle der dargestellten drei Kategorien) erreichen diese Reduktionen gemessen mit dem RR jeweils keine statistische Signifikanz. Insgesamt ergibt sich aus dieser Evidenz jedoch ein sehr deutlicher Trend, dass selbst über relativ kurze Behandlungszeiträume TEZ/IVA in der Lage ist (zuzüglich zu BSC) die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen deutlich zu reduzieren und dies speziell und im gleichen Ausmaß auch für die besonders schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führen bzw. eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen. Dieser hier gezeigte Trend sollte anhand größerer Patientenzahlen und/oder längerer Behandlungsdauer auch belegt werden können.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV₁% als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt im Modell). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage] Median [95%-KI]	Hazard Ratio ^a TEZ/IVA vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX14-661-108	TEZ/IVA PLA	161 161	11 (6,8) 19 (11,8)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	0,543 [0,256 - 1,147] p=0,110
Quellen: Tabelle 12 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ^a Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV ₁ % als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt					

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bei weitem nicht erreicht und ist daher auch nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 96,3 % unter TEZ/IVA und 90,5 % unter Placebo. Damit wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-3) ergibt, bei denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,54 und zeigt damit ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation für beide Therapiearme (siehe Abbildung 4-3).

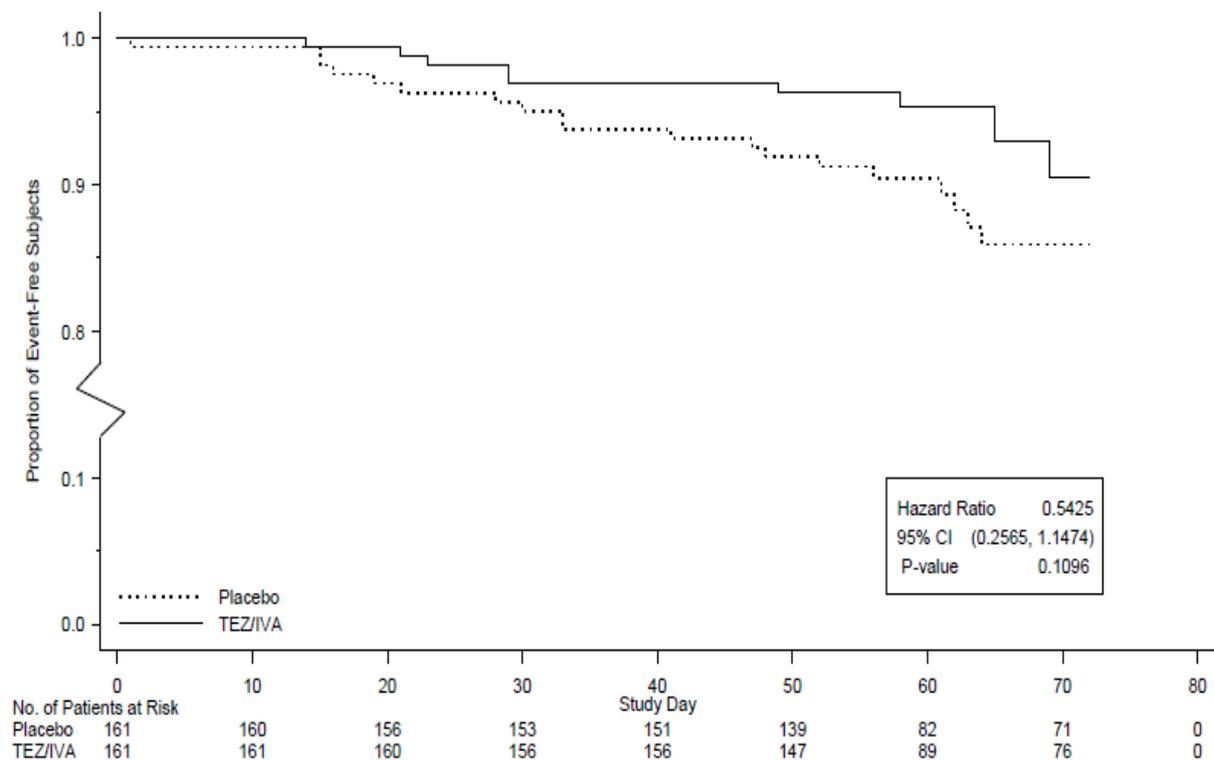


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV₁% als feste Effekte).</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i>.</p>

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika
behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem
zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage] Median [95%-KI]	Hazard Ratio ^a TEZ/IVA vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX14-661-108	TEZ/IVA PLA	161 161	4 (2,5) 9 (5,6)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	0,407 [0,124 - 1,335] p=0,138
Quellen: Tabelle 16 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ^a Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV ₁ % als feste Effekte					

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median für die Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika
behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bei weitem nicht erreicht und ist daher auch
nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen
ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 99,4 % unter TEZ/IVA und 94,8 % unter Placebo. Damit
wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der
sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-4) ergibt, bei
denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig
unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,41 und zeigt damit
ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch
nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten mit i.v.
Antibiotika
behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation für beide Therapiearme (siehe
Abbildung 4-4).

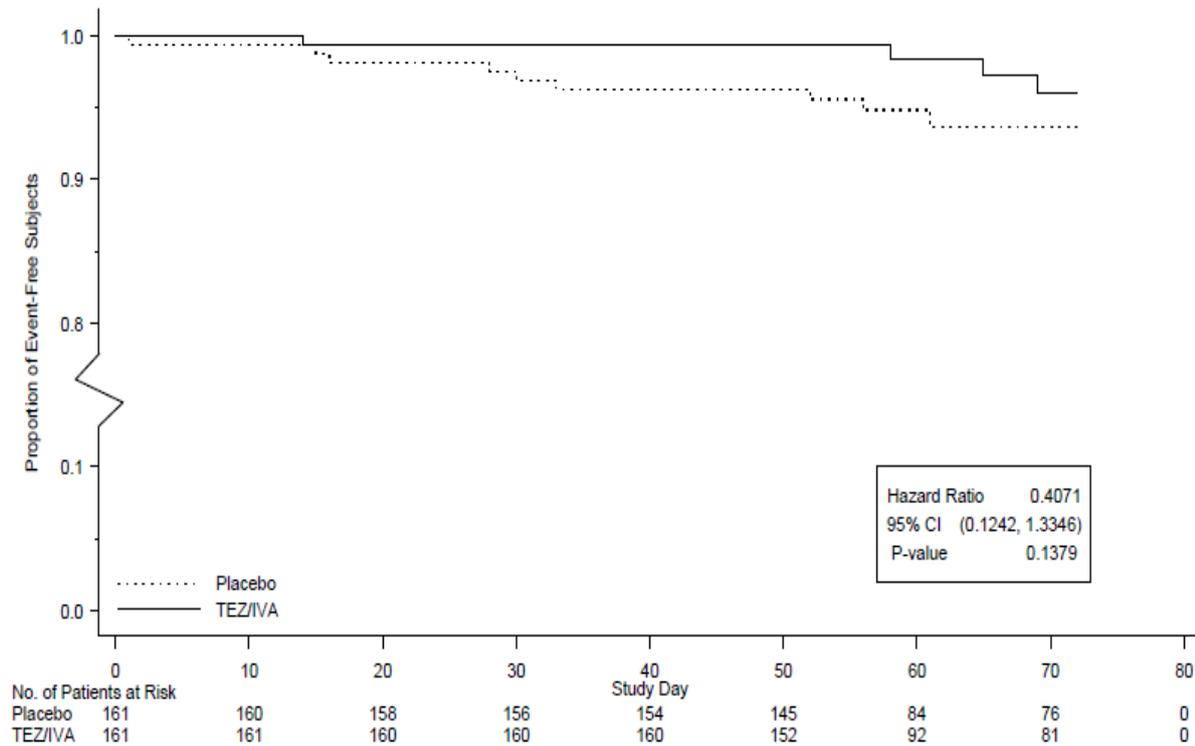


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV₁% als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt im Modell).</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse	Anzahl Patienten mit Ereignis	mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]	Hazard Ratio ^a TEZ/IVA vs. PLA
		N	N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
VX14-661-108	TEZ/IVA	161	3 (1,9)	NA [NA - NA]	0,577 [0,136 - 2,441] p=0,455
	PLA	161	5 (3,1)	NA [NA - NA]	

Quellen: Tabelle 14 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV₁% als feste Effekte

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bei weitem nicht erreicht und ist daher auch nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 99,4 % unter TEZ/IVA und 97,5 % unter Placebo. Damit wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-5) ergibt, bei denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,58 und zeigt damit ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation für beide Therapiearme (siehe Abbildung 4-5).

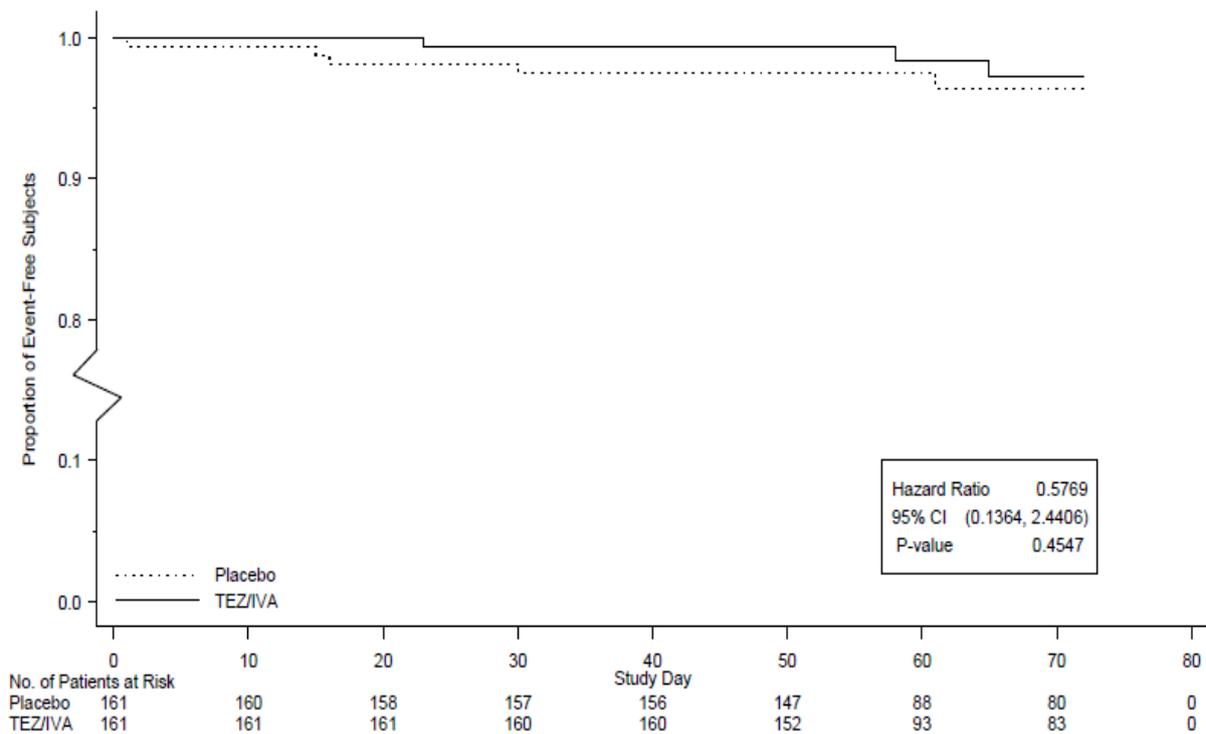


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt.</p> <p>Die Ergebnisse der weiteren Domänen des CFQ-R für diese Patienten werden anschließend in den nächsten Abschnitten dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R „Atmungssystem“ (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „Compound Symmetry“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Responderanalyse:</p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert. Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Responderanalyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R „Atmungssystem“ (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>
<p>* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SE			Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
VX14-661-108								
TEZ/IVA	161	68,20 ± 17,51	161	78,02 ± 16,81	9,82 ± 16,79	161	9,91 ± 1,01	10,816
PLA	161	68,75 ± 18,29	159	66,64 ± 19,88	-2,35 ± 17,29	160	-0,90 ± 1,01	[8,303;13,323] p<0,0001

Quellen: Tab. 01 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R "Atmungssystem"; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen

Die Verbesserung unter Behandlung mit TEZ/IVA führt zu einer Verbesserung in der Morbidität hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R um 10,8 Punkte versus Placebo. Diese sehr ausgeprägte Verbesserung ist auch statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die Patienten im Placebo-Arm verschlechtern sich über 8 Wochen im Mittel um einen Punkt. Es ist besonders hervorzuheben, dass diese deutliche Verbesserung bereits nach 8 Wochen Behandlungsdauer erreicht wurde. In der folgenden Responderanalyse wird gezeigt, dass diese Veränderung bei Anwendung der anerkannten MCID für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R auch klinisch bedeutsam ist.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R – Responderanalyse zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	161	161	111 (68,9)	56 (34,8)	1,87 [1,48;2,35], $p < 0,0001$ 7,12 [3,13;16,19], $p < 0,0001$ 32,7% [22,7%;42,6%], $p < 0,0001$

Quelle: Tab. 02 in den Zusatzanalysen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Responderanalysen bestätigen das sehr positive Ergebnis zugunsten von TEZ/IVA der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responderaten sind im TEZ/IVA-Arm mit ca. 69 % deutlich höher als unter Placebo (ca. 35 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA. Da der Unterschied von mindestens 4 Punkten als MCID validiert ist, belegen diese Ergebnisse sehr konsistent die klinische Relevanz der gezeigten deutlichen Verbesserung der Morbidität/Symptomatik (bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.12 Morbidität: Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt.</p> <p>Die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt beschrieben.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R für die jeweilige Domäne (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i>.</p>
	<p>* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Hedges' g Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Domäne: Gewichtsprobleme							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	155	87,1±24,73	155	91,2±19,02	4,1±21,60	3,58 [0,42;6,74]	0,245 [0,021;0,468]
PLA	156	87,8±21,78	154	87,2±23,56	-0,4±18,27	p=0,026	p=0,032
Domäne: gastrointestinale Symptome							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	84,2±16,51	160	83,5±19,66	-0,7±14,35	-2,57 [-4,77;-0,36]	-0,236 [-0,456;-0,163]
PLA	161	83,6±17,13	158	85,9±16,42	2,1±16,48	p=0,023	p=0,035
Quellen: Tab. 01 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ^a MMRM: <i>mixed model with repeated measurements</i> (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R (jeweilige Domäne); zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry ^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen aus der MMRM-Analyse							

Die Behandlung mit TEZ/IVA führt gegenüber Placebo zu einer deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung der nicht-respiratorischen Symptomatik „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R. In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von TEZ/IVA vor. In beiden Fällen ist die klinische Relevanz des beobachteten Behandlungseffekts - bemessen an der Lage des Konfidenzintervalls von Hedges'g - unklar.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.13 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme*, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt.</p> <p>Die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) und der nicht-respiratorischen Symptom-Domänen sind im vorherigen Abschnitt beschrieben.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R für die jeweilige Domäne (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i>.</p>
* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten.	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Hedges' g Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	73,3±22,31	159	76,5±24,30	3,2±18,38	6,76 [4,01;9,50]	0,485 [0,263;0,708]
PLA	161	70,2±23,01	161	65,8±26,74	-4,3±17,67	p=0,0005	p<0,0001
Domäne: Rollenfunktion							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	83,9±16,56	155	84,4±18,19	0,5±14,35	3,14 [0,81;5,47]	0,262 [0,038;0,486]
PLA	161	83,0±16,23	154	79,4±19,53	-3,8±14,82	p=0,009	p=0,022
Domäne: Vitalität							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	60,5±17,72	155	64,6±19,96	4,0±19,31	7,86 [5,20;10,53]	0,565 [0,338;0,793]
PLA	161	59,2±19,91	154	54,7±22,30	-4,3±18,92	p<0,0001	p<0,0001
Domäne: Gefühlslage							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	82,0±15,78	161	83,2±16,10	1,16±10,68	2,51 [0,84;4,19]	0,279 [0,058;0,499]
PLA	161	80,2±15,93	159	79,8±16,83	-0,43±12,21	p=0,004	p=0,013
Domäne: soziale Einschränkungen							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	69,9±17,65	161	73,6±17,69	3,6±12,46	2,80 [1,04;4,57]	0,292 [0,072;0,512]
PLA	161	67,4±18,32	160	66,9±19,39	-0,4±11,82	p=0,002	p=0,009
Domäne: Körperbild							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	82,9±17,30	161	87,0±16,77	4,1±12,84	2,13 [0,63;3,64]	0,223 [0,003;0,442]
PLA	161	84,1±18,03	159	83,7±19,02	-0,3±12,61	p=0,006	p=0,047

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen Hedges' g Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Domäne: Essstörungen							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	93,0±14,48	161	92,4±15,24	-0,6±13,68	1,42 [-0,55;3,38]	0,142 [-0,078;0,361]
PLA	161	93,4±12,93	159	90,6±17,26	-2,8±13,17	p=0,156	p=0,205
Domäne: Therapiebelastung							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	161	64,0±21,79	161	67,3±23,25	3,3±15,66	2,52 [0,85;4,87]	0,244 [0,024;0,464]
PLA	161	62,7±21,78	160	61,5±23,62	-1,2±15,19	p=0,007	p=0,029
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX14-661-108							
TEZ/IVA	155	65,9±20,56	155	71,5±20,77	5,6±15,11	8,93 [6,69;11,16]	0,738 [0,508;0,968]
PLA	156	63,9±21,37	155	60,9±22,63	-3,0±15,11	p<0,0001	p<0,0001
Quellen: Tab. 01 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ^a MMRM: <i>mixed model with repeated measurements</i> (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R (jeweilige Domäne); zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry ^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen des MMRM							

Die Behandlung mit TEZ/IVA führt jeweils zu deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei acht der neun Domänen zur Lebensqualität („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“) des CFQ-R. In der Domäne „Essstörungen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und Placebo. Damit ist insgesamt über acht der Lebensqualitäts-Domänen des CFQ-R eine statistisch signifikante und gleichgerichtete deutlich Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo gezeigt worden. Darin liegt ein relevanter Zugewinn bezüglich der genannten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ zeigten sich die beobachteten Unterschiede auch bemessen an der Lage des Konfidenzintervalls für Hedges'g als deutliche, nicht nur geringfügige, Verbesserung. Es ist

hervorzuheben, dass diese deutliche Verbesserung bereits nach 8 Wochen Behandlungsdauer erreicht wurde.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.14 Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Der SF-12 (<i>Short Form 12-Items Health Survey</i>) ist ein validierter generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in 8 Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder Behandlung. Die Patienten sollten den SF-12 im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der SF-12 sollte pro Studienbesuch unmittelbar nach dem Ausfüllen des CFQ-R vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzten Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die beiden summarischen Komponenten-Scores, die sich aus dem Scoring-Algorithmus ableiten lassen, dem körperlichen und dem mentalen Komponenten Score. Es werden pro Komponenten-Score Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-BMI (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „<i>Compound Symmetry</i>“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p>

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert			Hedges' g Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
TEZ/IVA	160	49,99 ± 7,78	159	51,40 ± 7,72	1,21 ± 6,49	160	2,401	0,498
PLA	159	49,64 ± 7,21	159	48,42 ± 8,39	-1,28 ± 6,18	158	[1,470;3,332] p<0,0001	[0,275;0,722] p<0,0001

Quellen: Tab. 04 in den Zusatzanalysen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden

^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität: Veränderungen der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					MMRM ^a -Analyse		
	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	N	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert			Hedges' g Differenz ^b TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
TEZ/IVA	160	52,55 ± 7,09	159	52,87 ± 7,58	0,22 ± 6,53	160	1,3406	0,249
PLA	159	51,56 ± 8,98	159	50,69 ± 9,09	-0,77 ± 8,08	158	[0,308;2,383] p=0,011	[0,028;0,470] p=0,027

Quellen: Tab. 04 in den Zusatzanalysen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden

^b angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die Ergebnisse zeigen sowohl für den körperlichen als auch für den mentalen Komponenten-Score unter TEZ/IVA im Mittel Verbesserungen über die Behandlungsdauer von 8 Wochen, während sich die Scores unter Placebo im Mittel verschlechterten. Für den körperlichen Komponenten-Score waren sowohl die mittleren Änderungen über die Zeit als auch die mittleren Änderungen im Vergleich zu Placebo ausgeprägter als für den mentalen Komponenten-Score. Für beide Komponenten-Scores wurde als Behandlungseffekt für TEZ/IVA versus Placebo im Mittel eine deutliche und jeweils auch statistisch signifikante Verbesserung erreicht. Diese Verbesserung der Lebensqualität ist für den körperlichen Komponenten-Score klinisch relevant, da die untere 95%-Konfidenzintervallgrenze für Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt. Die stärkere und deutlichere Verbesserung im körperlichen Komponenten-Score ist konsistent im Kontext der ebenfalls gezeigten Verbesserungen der Lungenfunktion (anhand des FEV₁%), die plausibel mit einer Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Patienten bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores einhergeht und damit zeigt, dass der Effekt der verbesserten Lungenfunktion auch subjektiv wahrgenommen wird.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde.</p> <p>Als Ereignisse, die Symptome der Grunderkrankung darstellen, wurden unerwünschte Ereignisse, die mit dem <i>Preferred Term</i> „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ kodiert wurden, von der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>Die Auswertung wird ergänzt durch eine nach Schweregrad differenzierte Darstellung (Grad 1=mild, Grad 2=moderat, Grad 3=schwer, Grad 4=lebensbedrohlich). Ein Patient mit mehreren Ereignissen wurde nur einmal mit dem maximalen Schweregrad gezählt.</p> <p>Darüber hinaus wurden häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (Version 19.1) SOC und <i>Preferred Term</i> ausgewertet. Als „häufig“ wurden Ereignisse oder Gruppen von Ereignissen betrachtet, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei mindestens 10% aller Patienten für einen dazugehörigen Preferred Term (PT) bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde oder • innerhalb dieses Zeitraums bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	111 (68,52)	122 (75,31)	0,9077 [0,8109; 1,0161]; p=0,0923* 0,6026 [0,3213; 1,1300]; p=0,1128 0,0756 [-0,1622; 0,0111]; p=0,0871*
	Schweregrad:	Grad 1 Grad 2 Grad 3 Grad 4	60 (37,04) 49 (30,25) 2 (1,23) 0	67 (41,36) 47 (29,01) 7 (4,32) 1 (0,62)	
Quelle: Table 1.2.1 Summary of TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)					
* In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf traten bei 68,5 % (TEZ/IVA) bzw. 75,3 % (Placebo) der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Dieser Trend zu weniger unerwünschten Ereignissen unter TEZ/IVA drückt sich auch im RR aus, das jedoch nicht statistisch signifikant ist. Die berichteten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend mild oder moderat in ihrem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2). Bei der Analyse wurden infektiöse pulmonale Exazerbationen als Symptome der Grunderkrankung nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) nach MedDRA SOC und Preferred Term bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set (Studie 108)

SOC PT	TEZ/IVA	PLA	RR [95%-KI] ^a ; p-value	OR [95%-KI] ^a ; p-value	RD [95%-KI] ^b ; p-value
	n (%)	n (%)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
jegliche	58 (35,80)	73 (45,06)	0,7811 [0,6120; 0,9969]; p=0,0471	0,6046 [0,3492; 1,0467]; p=0,0718	-0,0920 [-0,1912; 0,0073]; p=0,0692
Husten	23 (14,20)	30 (18,52)	0,7723 [0,4740; 1,2585]; p=0,2986	0,6916 [0,3597; 1,3297]; p=0,2649	-0,0565 [-0,1283; 0,0153] p=0,1228
Sputum vermehrt	14 (8,64)	11 (6,79)	1,2594 [0,5944; 2,6682]; p=0,5461	1,2888 [0,4733; 3,5097]; p=0,6155	0,0014 [-0,0477; 0,0504]; p=0,9566
Haemoptoe	12 (7,41)	14 (8,64)	0,8339 [0,3986; 1,7445]; p=0,6287	0,8521 [0,3695; 1,9653]; p=0,7041	0,0002 [-0,0567; 0,0571]; p=0,9943
Dyspnoe	9 (5,56)	11 (6,79)	0,7927 [0,3425; 1,8348]; p=0,5864	0,7800 [0,2851; 2,1339]; p=0,6244	-0,0029 [-0,0362; 0,0303]; p=0,8629
Schmerzen im Oropharynx	9 (5,56)	9 (5,56)	0,9782 [0,3991; 2,3975]; p=0,9615	0,9832 [0,3766; 2,5669]; p=0,9724	0,0051 [-0,0404; 0,0506]; p=0,8253
Nasenverstopfung	6 (3,70)	9 (5,56)	0,6465 [0,2376; 1,7594]; p=0,3920	0,6286 [0,2147; 1,8402]; p=0,3958	-0,0058 [-0,0398; 0,0283]; p=0,7391
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
jegliche	40 (24,69)	39 (24,07)	1,0326 [0,7085; 1,5049]; p=0,8670	1,0119 [0,5889; 1,7387]; p=0,9655	-0,0075 [-0,0976; 0,0826]; p=0,8698
Nasopharyngitis	13 (8,02)	5 (3,09)	2,5784 [0,9438; 7,0444]; p=0,0646	2,7254 [0,9378; 7,9205]; p=0,0654	0,0295 [-0,0234; 0,0823]; p=0,2737
Infektion der oberen Atemwege	4 (2,47)	6 (3,70)	0,6599 [0,1901; 2,2902]; p=0,5115	0,6406 [0,1752; 2,3419]; p=0,4996	-0,0188 [-0,0844; 0,0468]; p=0,5704
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
jegliche	37 (22,84)	32 (19,75)	1,1286 [0,7434; 1,7136]; p=0,5690	1,3141 [0,6619; 2,6087]; p=0,4302	0,0365 [-0,0503; 0,1234]; p=0,4085
Diarrhoe	13 (8,02)	10 (6,17)	1,2677 [0,5743; 2,7982]; p=0,5560	1,3115 [0,4928; 3,4901]; p=0,5829	0,0214 [-0,0283; 0,0711]; p=0,3984
Uebelkeit	9 (5,56)	10 (6,17)	0,8943 [0,3722; 2,1492]; p=0,8023	0,9923 [0,3185; 3,0915]; p=0,9892	-0,0054 [-0,0564; 0,0456]; p=0,8348
Obstipation	6 (3,70)	6 (3,70)	1,0007 [0,3282; 3,0512]; p=0,9990	1,0007 [0,3144; 3,1849]; p=0,9990	0,0000 [-0,0413; 0,0413]; p= >0,9999
Abdominalschmerz	5 (3,09)	8 (4,94)	0,6160 [0,2052; 1,8495]; p=0,3866	0,6074 [0,1933; 1,9084]; p=0,3922	-0,0142 [-0,0601; 0,0318]; p=0,5442

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	TEZ/IVA	PLA	RR [95%-KI] ^a ; p-value	OR [95%-KI] ^a ; p-value	RD [95%-KI] ^b ; p-value
	n (%)	n (%)			
Erkrankungen des Nervensystems					
jegliche	30 (18,52)	19 (11,73)	1,5490 [0,9173; 2,6155]; p=0,1013	2,9530 [0,7944; 10,9764]; p=0,1046	0,0564 [-0,0158; 0,1285]; p=0,1251
Kopfschmerz	19 (11,73)	13 (8,02)	1,4537 [0,7448; 2,8372]; p=0,2719	1,7750 [0,6133; 5,1372]; p=0,2857	0,0258 [-0,0374; 0,0890]; p=0,4220
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
jegliche	26 (16,05)	32 (19,75)	0,8003 [0,5036; 1,2719]; p=0,3449	0,7610 [0,4048; 1,4307]; p=0,3917	-0,0341 [-0,1132; 0,0450]; p=0,3971
Ermuedung	12 (7,41)	16 (9,88)	0,7336 [0,3625; 1,4847]; p=0,3880	0,7093 [0,3098; 1,6237]; p=0,4115	-0,0177 [-0,0670; 0,0315]; p=0,4792
Fieber	8 (4,94)	12 (7,41)	0,6632 [0,2782; 1,5809]; p=0,3530	0,6406 [0,2531; 1,6212]; p=0,3460	-0,0285 [-0,0784; 0,0215]; p=0,2633
Untersuchungen					
jegliche	17 (10,49)	28 (17,28)	0,5918 [0,3384; 1,0350]; p=0,0658	0,4039 [0,1545; 1,0558]; p=0,0641	-0,0549 [-0,1294; 0,0196]; p=0,1479
Kreatinphosphokinase im Blut erhoehrt	6 (3,70)	5 (3,09)	1,2313 [0,3835; 3,9539]; p=0,7259	1,2319 [0,3648; 4,1598]; p=0,7362	-0,0024 [-0,0384; 0,0336]; p=0,8954
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
jegliche	11 (6,79)	9 (5,56)	1,1959 [0,5097; 2,8063]; p=0,6801	1,2223 [0,4886; 3,0579]; p=0,6670	0,0171 [-0,0313; 0,0654]; p=0,4881
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
jegliche	9 (5,56)	6 (3,70)	1,4870 [0,5399; 4,0957]; p=0,4416	1,5613 [0,5227; 4,6636]; p=0,4201	0,0197 [-0,0253; 0,0647]; p=0,3888
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
jegliche	9 (5,56)	5 (3,09)	1,7318 [0,5972; 5,0224]; p=0,3110	1,8210 [0,5875; 5,6447]; p=0,2980	0,0247 [-0,0547; 0,1040]; p=0,5412
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen					
jegliche	6 (3,70)	4 (2,47)	1,5004 [0,4294; 5,2421]; p=0,5239	1,5205 [0,4188; 5,5207]; p=0,5230	0,0150 [-0,0251; 0,0550]; p=0,4619

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde.</p> <p>Als Ereignisse, die Symptome der Grunderkrankung darstellen, wurden unerwünschte Ereignisse, die mit dem <i>Preferred Term</i> „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ kodiert wurden, von der Auswertung ausgeschlossen</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	4 (2,47)	9 (5,56)	0,4432 [0,1387; 1,4165]; p= 0,1692* 0,4318 [0,1267; 1,4724]; p= 0,1768 -0,0307 [-0,0736; 0,0122]; p= 0,1600*

Quelle: Table 1.2.3 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)

* In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Studienverlauf traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode sehr selten auf: bei 2,5 % (TEZ/IVA) bzw. 5,6 % (Placebo). Dieser Trend zu weniger unerwünschten Ereignissen unter TEZ/IVA drückt sich auch im RR mit einem Wert von 0,44 aus, das jedoch nicht statistisch signifikant ist. Bei der Analyse blieben infektiöse pulmonale Exazerbationen als Symptome der Grunderkrankung unberücksichtigt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schweres (Grad 3 oder Grad 4) unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde.</p> <p>Als Ereignisse, die Symptome der Grunderkrankung darstellen, wurden unerwünschte Ereignisse, die mit dem <i>Preferred Term</i> „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ kodiert wurden, von der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	2 (1,23)	8 (4,94)	0,2501 [0,0536; 1,1666]; p=0,0776* 0,2407 [0,0500; 1,1584]; p=0,0755* 0,0370 [-0,0746; 0,0006]; p=0,0535*
Quelle: Table 1.2.2 Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis) * In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf traten schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder Grad 4) innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode sehr selten auf: bei 1,2 % (TEZ/IVA) bzw. 4,9 % (Placebo). Dieser Trend zu weniger unerwünschten Ereignissen unter TEZ/IVA drückt sich auch im RR mit einem Wert von 0,25 aus, das jedoch nicht statistisch signifikant ist. Bei der Analyse blieben infektiöse pulmonale Exazerbationen als Symptome der Grunderkrankung unberücksichtigt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde, welches zum Therapieabbruch geführt hatte.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt

erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	0 (0,0)	1 (0,6)	0,00 [0,00; -], p=0,984 0,00 [0,00; -], p=0,979 -0,9% [-; -], n.b.
Quelle: Tabelle 20 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf wurde bei nur einem Patienten unter Placebo-Behandlung ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse berichtet; unter TEZ/IVA brach kein Patient die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Bei dem betreffenden Patienten aus der Placebogruppe führten „Schmerzen im Oropharynx“, „Husten mit Auswurf“, „anormale Atmung“ (aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) sowie „Ermüdung“ (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) zum Abbruch der Studienmedikation. Alle Ereignisse wurden in ihrem Schweregrad als mild eingestuft. Diese sehr positiven Ergebnisse sind nicht hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen zu interpretieren. Auf eine tabellarische Darstellung dieser Ergebnisse wird im vorliegenden Dossier verzichtet, sie ist an anderer Stelle zu finden (52).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde, welches erhöhte Transaminasenwerte betrifft.</p> <p>Die Gruppierung „Erhöhte Transaminasenwerte“ umfassen Ereignisse, die mit den folgenden MedDRA preferred Terms kodiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanine aminotransferase abnormal • Alanine aminotransferase increased • Aspartate aminotransferase abnormal • Aspartate aminotransferase increased • Transaminases abnormal • Transaminases increased • Liver function test abnormal • Liver function test increased • Hypertransaminasaemia • Hepatic enzyme abnormal • Hepatic enzyme increased. <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	4 (2,5)	2 (1,2)	2,00 [0,37;10,85], p=0,420 2,03 [0,36;11,30], p=0,419 1,2% [-1,71%;4,18%], p=0,410

Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode sehr selten Transaminasen-Erhöhungen auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 2,5 % (TEZ/IVA) bzw. 1,2 % (Placebo) der Patienten). Dieser geringfügige numerische Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht interpretierbar und ist auch nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde, welches Atemwegs-Symptome betrifft.</p> <p>Atemwegs-Symptome umfassen Ereignisse, die mit den folgenden MedDRA preferred Terms kodiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chest discomfort • Dyspnoea • Respiration abnormal <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	11 (6,8)	16 (9,9)	0,68 [0,33;1,39], p=0,289 0,64 [0,27;1,49], p=0,296 -2,7% [-7,22%;1,77%], p=0,234
Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode selten Atemwegs-Symptome auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 6,8 % (TEZ/IVA) bzw. 9,9 % (Placebo) der Patienten). Dieser numerische Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TEZ/IVA ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde, welches Atemwegs-Ereignisse betrifft.</p> <p>Atemwegs-Symptome umfassen Ereignisse, die mit den folgenden MedDRA preferred Terms kodiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma • Bronchial hyperreactivity • Bronchospasm • Wheezing <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	14 (8,6)	22 (13,6)	0,63 [0,34;1,17], p=0,141 0,56 [0,24;1,35], p=0,194 -4,2% [-9,28%;0,89%], p=0,106
Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode selten Atemwegs-Ereignisse auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 8,6 % (TEZ/IVA) bzw. 13,6 % (Placebo) der Patienten). Dieser numerische Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TEZ/IVA ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.22 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT– RCT

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	<p>Anzahl der Patienten, mit unerwünschten Ereignissen (UE) für alle berichteten <i>System Organ Classes</i> (SOC, nach MedDRA Version 19.1), sofern das UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei mindestens 10% aller Patienten für einen dazugehörigen Preferred Term (PT) bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) jeweils inkl. einer 28-tägigen Follow-Up Periode gemeldet wurde oder • innerhalb dieses Zeitraums bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind <p>Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (<i>Generalized Linear Mixed Model</i>) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD).</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p>

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT 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
VX14-661-108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (*treatment emergent adverse events*, TEAE) berichtet. Durch eine 28-tägige Follow-Up Periode jeweils im Anschluss an die Behandlungsperiode (Definition *treatment-emergent* (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-Periode umfasst), liegt kein selektives Berichten dieses Sicherheitsendpunkts vor. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 nach SOC und *Preferred term* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX14-661-108	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
	162	162	58 (35,80)	73 (45,06)	0,7811 [0,6120;0,9969], p=0,0471 0,6046 [0,3492;1,0467], p=0,0718 -0,0920 [-0,1912;0,0073%], p=0,0692
Schweregrad:		Grad 1	42 (25,93)	45 (27,78)	
		Grad 2	15 (9,26)	24 (14,81)	
		Grad 3	1 (0,62)	3 (1,85)	
		Grad 4	0	1 (0,62)	
Husten					
	162	162	23 (14,20)	30 (18,52)	0,7723 [0,4740; 1,2585]; p=0,2986* 0,6916 [0,3597; 1,3297]; p=0,2649 -0,0565 [-0,1283; 0,0153]; p=0,1228*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie VX14-661-108	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Erhöhung des Sputums					
	162	162	14 (8,64)	11 (6,79)	1,2594 [0,5944; 2,6682]; p=0,5461* 1,2888 [0,4733; 3,5097]; p=0,6155 0,0014 [-0,0477; 0,0504]; p=0,9566*
Haemoptyse					
	162	162	12 (7,41)	14 (8,64)	0,8339 [0,3986; 1,7445]; p=0,6287* 0,8521 [0,3695; 1,9653]; p=0,7041 0,0002 [-0,0567; 0,0571]; p=0,9943*
Dyspnoe					
	162	162	9 (5,56)	11 (6,79)	0,7927 [0,3425; 1,8348]; p=0,5864* 0,7800 [0,2851; 2,1339]; p=0,6244 -0,0029 [-0,0362; 0,0303]; p=0,8629*
Oropharyngealer Schmerz					
	162	162	9 (5,56)	9 (5,56)	0,9782 [0,3991; 2,3975]; p=0,9615* 0,9832 [0,3766; 2,5669]; p=0,9724* 0,0051 [-0,0404; 0,0506]; p=0,8253*
Nasenverstopfung					
	162	162	6 (3,70)	9 (5,56)	0,6465 [0,2376; 1,7594]; p=0,3920* 0,6286 [0,2147; 1,8402]; p=0,3958* -0,0058 [-0,0398; 0,0283]; p=0,7391*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
	162	162	40 (24,69)	39 (24,07)	1,0326 [0,7085; 1,5049]; p=0,8670* 1,0119 [0,5889; 1,7387]; p=0,9655 -0,0075 [-0,0976; 0,0826]; p=0,8698*
Nasopharyngitis					
	162	162	13 (8,02)	5 (3,09)	2,5784 [0,9438; 7,0444]; p=0,0646* 2,7254 [0,9378; 7,9205]; p=0,0654* 0,0295 [-0,0234; 0,0823]; p=0,2737*
Infektion der oberen Atemwege					
	162	162	4 (2,47)	6 (3,70)	0,6599 [0,1901; 2,2902]; p=0,5115* 0,6406 [0,1752; 2,3419]; p=0,4996* -0,0188 [-0,0844; 0,0468]; p=0,5704
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
	162	162	37(22,84)	32(19,75)	1,1286 [0,7434;1,7136], p=0,5690* 1,3141 [0,6619;2,6087], p=0,4302 0,0365 [-0,0503, 0,1234], p=4085*
Diarrhoe					
	162	162	13 (8,02)	10 (6,17)	1,2677 [0,5743; 2,7982]; p=0,5560*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie VX14-661-108	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert
					OR [95%-KI], p-Wert
					RD [95%-KI], p-Wert
					1,3115 [0,4928; 3,4901]; p=0,5829 0,0214 [-0,0283; 0,0711]; p=0,3984*
Übelkeit					
	162	162	9 (5,56)	10 (6,17)	0,8943 [0,3722; 2,1492]; p=0,8023* 0,9923 [0,3185; 3,0915]; p=0,9892 -0,0054 [-0,0564; 0,0456]; p=0,8348*
Verstopfung					
	162	162	6 (3,70)	6 (3,70)	1,0007 [0,3282; 3,0512]; p=0,9990* 1,0007 [0,3144; 3,1849]; p=0,9990* 0,0000 [-0,0413; 0,0413]; p>0,9999*
Abdominalschmerz					
	162	162	5 (3,09)	8 (4,94)	0,6160 [0,2052; 1,8495]; p=0,3866* 0,6074 [0,1933; 1,9084]; p=0,3922* -0,0142 [-0,0601; 0,0318]; p=0,5442*
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
	162	162	30 (18,52)	19 (11,73)	1,5490 [0,9173; 2,6155]; p=0,1013* 2,9530 [0,7944; 10,9764]; p=0,1046 0,0564 [-0,0158; 0,1285]; p=0,1251*
Kopfschmerz					
	162	162	19 (11,73)	13 (8,02)	1,4537 [0,7448; 2,8372]; p=0,2719* 1,7750 [0,6133; 5,1372]; p=0,2857 0,0258 [-0,0374; 0,0890]; p=0,4220*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
	162	162	26 (16,05)	32 (19,75)	0,8003 [0,5036; 1,2719]; p=0,3449* 0,7610 [0,4048; 1,4307]; p=0,3917 -0,0341 [0,1132; 0,0450]; p=0,3971
Fatigue					
	162	162	12 (7,41)	16 (9,88)	0,7336 [0,3625; 1,4847]; p=0,3880* 0,7093 [0,3098; 1,6237]; p=0,4115 -0,0177 [-0,0670; 0,0315]; p=0,4792*
Fieber	162	162	8 (4,94)	12 (7,41)	0,6632 [0,2782; 1,5809]; p=0,3530* 0,6406 [0,2531; 1,6212]; p=0,3460* -0,0285 [-0,0784; 0,0215]; p=0,2633*
Untersuchungen (SOC)					
	162	162	17 (10,49)	28 (17,28)	0,5918 [0,3384; 1,0350]; p=0,0658* 0,4039 [0,1545; 1,0558]; p=0,0641 -0,0549 [-0,1294; 0,0196]; p=0,1479*
Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut					

Studie VX14-661-108	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI], p-Wert
					OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	162	162	6 (3,70)	5 (3,09)	1,2313 [0,3835; 3,9539]; p=0,7259* 1,2319 [0,3648; 4,1598]; p=0,7362* -0,0024 [-0,0384; 0,0336]; p=0,8954*
Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes (SOC)					
	162	162	11 (6,79)	9 (5,56)	1,1959 [0,5097; 2,8063]; p=0,6801* 1,2223 [0,4886; 3,0579]; p=0,6670* 0,0171 [-0,0313; 0,0654]; p=0,4881*
Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen (SOC)					
	162	162	9 (5,56)	6 (3,70)	1,4870 [0,5399; 4,0957]; p=0,4416* 1,5613 [0,5227; 4,6636]; p=0,4201 0,0197 [-0,0253; 0,0647]; p=0,3888*
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes (SOC)					
	162	162	9 (5,56)	5 (3,09)	1,7318 [0,5972; 5,0224]; p=0,3110* 1,8210 [0,5875; 5,6447]; p=0,2980* 0,0247 [-0,0547; 0,1040]; p=0,5412*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
	162	162	6 (3,70)	4 (2,47)	1,5004 [0,4294; 5,2421]; p=0,5239* 1,5205 [0,4188; 5,5207]; p=0,5230* 0,0150 [-0,0251; 0,0550]; p=0,4619*
Quellen: Table 1.2.1 Summary of TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)					
* In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und *Preferred Term*, die im Studienverlauf bei mindestens 10 Patienten über beide Behandlungsgruppen hinweg auftraten, zeigten sich numerische Unterschiede zwischen TEZ/IVA und Placebo. Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Untersuchungen“ traten seltener unter TEZ/IVA als unter Placebo auf – bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF)“, „Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes“, „Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen“, „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ war es umgekehrt. Jedoch erreichen diese Unterschiede mit einer Ausnahme in keiner der genannten SOC's statistische Signifikanz und sind auch nicht ausgeprägt. Hervorzuheben ist jedoch, dass sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ ein statistisch signifikanter Vorteil für TEZ/IVA zeigt, da in dieser SOC deutlich weniger unerwünschte

Ereignisse bei TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo aufgetreten sind. Die Ereignisse aus dieser SOC waren überwiegend mild oder moderat in ihrem Schweregrad.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.23 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </>= 70%	Baseline-FEV1% </>= 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vor-gegangene Inhalation von Antibiotika	Vor-gegangene Inhalation von Broncho-dilatatoren	Vor-gegangene Inhalation von hypertoner Kochsalz-lösung	Vor-gegangene Inhalation von Cortico-steroiden	Vor-gegangene Einnahme von Azithro-mycin	Besiede-lung mit <i>Pseudo-monas aeruginosa</i>
Mortalität: Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% $\leq 70\%$	Baseline-FEV1% $\leq 40\%$	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% $\leq 70\%$	Baseline-FEV1% $\leq 40\%$	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher Komponenten-Score)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (mentaler Komponenten-Score)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: erhöhte Transaminasewerte												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen												
VX14-661-108	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. * Ereignis, für das ein signifikanter Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation vorlag												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-88 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX14-661-108 und Geschlecht, Alter, Baseline FEV1% (< 70% vs ≥ 70%; < 40% vs ≥ 40%), Typ der RF-Mutation, Region, vorangegangene Inhalation von Antibiotika, vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren, vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung, vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden, vorangegangene Einnahme von Azithromycin, Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mortalität: Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum												
VX14-661-108	<i>In keinem der beiden Behandlungsarme trat ein Todesfall auf</i>											
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	0,0367	<0,0001	0,0436	0,2351	0,1314	0,9993	0,8328	0,7076	0,9513	0,5792	0,8936	0,5672
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	0,6688	0,9090	0,0648	0,0537	0,5469	0,8694	0,1564	0,7600	0,2117	0,8022	0,6868	0,9470
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)												
VX14-661-108	0,0424	0,0014	0,7913	0,7131	0,1946	0,7836	0,6591	0,8157	0,7106	0,5468	0,4655	0,5283
Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert												
VX14-661-108	0,8232	0,0016	0,8094	0,4408	0,7032	0,6893	0,7301	0,9941	0,0508	0,0791	0,3923	0,9902
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration												
VX14-661-108	0,8825	0,3416	0,3774	0,9189	<0,0001	0,1127	0,5753	0,8134	0,2533	0,9701	0,2260	0,0633

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation)												
VX14-661-108	0,2692	0,9483	0,7798	0,6497	0,9717	0,7419	0,0773	0,2608	0,9673	0,1804	0,9608	0,6746
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika)												
VX14-661-108	0,9951	0,9999	0,5561	0,9501	0,9954	0,8525	0,2821	0,4926	0,8350	0,4792	0,9948	0,4788
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation)												
VX14-661-108	0,9957	0,9999	0,9994	0,9690	0,8703	0,7981	0,2071	0,9958	0,5413	0,1740	0,9949	0,9959
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation												
VX14-661-108	0,3299	0,9539	0,7911	0,6386	0,9936	0,7921	0,0523	0,2065	0,9065	0,1739	0,9417	0,5810
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika)												
VX14-661-108	0,9585	0,7929	0,9682	<0,0001	0,9248	0,8330	0,1863	0,9786	0,5477	0,1706	0,9840	0,9858
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation)												
VX14-661-108	0,9732	0,9990	0,5490	0,9520	0,9482	0,9080	0,2541	0,4483	0,8282	0,4727	0,9837	0,4574
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,2029	0,0044	0,0548	0,6675	0,1680	0,3326	0,2671	0,2602	0,1580	0,7950	0,1784	0,2026
Morbidität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VX14-661-108	0,4980	0,2182	0,7856	0,7107	0,2925	0,3940	0,3761	0,4733	0,2220	0,8816	0,1449	0,7858
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,8743	0,1103	0,3128	0,0039	0,0184	0,2402	0,7504	0,7828	0,3449	0,7476	0,0255	0,2142
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,7413	0,0515	0,1043	0,9635	0,4340	0,3196	0,5502	0,8274	0,7761	0,1731	0,2136	0,3109
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,6934	0,1027	0,0124	0,1799	0,9732	0,3970	0,2014	0,4562	0,1176	0,6695	0,0253	0,0362
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,6044	0,2979	0,2674	0,2367	0,5480	0,2031	0,5842	0,8920	0,0003	0,9167	0,7589	0,5683
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,6163	0,2194	0,0294	0,0525	0,7547	0,3365	0,0183	0,6042	0,0352	0,3728	0,0643	0,0334
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,3114	0,0943	0,2530	0,4180	0,9846	0,9596	0,4378	0,1463	0,3887	0,0309	0,4688	0,9672
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,1015	0,4752	0,7009	0,0432	0,4007	0,6472	0,6131	0,2688	0,4079	0,9224	0,8449	0,3363

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,0816	0,4448	0,1525	0,2053	0,1704	0,7542	0,8488	0,2586	0,0329	0,7739	0,9851	0,0816
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,8790	0,6618	0,3161	0,0343	0,1448	0,0727	0,6795	0,5195	0,0126	0,3982	0,4806	0,0813
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,7262	0,2987	0,1547	0,9489	0,4339	0,8688	0,1952	0,6682	0,0881	0,3065	0,2386	0,2127
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R												
VX14-661-108	0,1930	0,0016	0,0987	0,9990	0,4547	0,5968	0,0339	0,2119	0,9657	0,8540	0,2016	0,3514
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher Komponenten-Score)												
VX14-661-108	0,5209	0,0093	0,1064	0,1375	0,5793	0,2246	0,2276	0,9400	0,0257	0,8563	0,3049	0,3956
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (mentaler Komponenten-Score)												
Studie 108	0,5506	0,2049	0,1508	0,8335	0,4680	0,7461	0,0993	0,9710	0,0563	0,2354	0,8013	0,2065
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												
VX14-661-108	0,7196*	0,8910*	0,6141*	0,6021*	0,1357*	0,4498*	0,3871*	0,5518*	0,2240*	0,8755*	0,4602*	0,9741*
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Baseline-FEV1% </> 70%	Baseline-FEV1% </> 40%	Typ der RF-Mutation	Region	Vorangegangene Inhalation von Antibiotika	Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VX14-661-108	-	0,9796*	-	0,9814*	-	-	0,9166*	0,9766*	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen)												
VX14-661-108	-	-	-	0,9985*	-	-	-	0,9983*	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten												
VX14-661-108	0,9931	0,9960	0,9941	0,9967	0,9931	0,9932	0,9944	0,9961	0,9934	0,9932	0,9935	0,9936
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: erhöhte Transaminasewerte												
VX14-661-108	0,9744	0,9773	0,5863	0,9782	0,9880	0,9752	0,5455	0,9991	0,9394	0,9762	0,9746	0,5077
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome												
VX14-661-108	0,0262	0,7412	0,8052	0,3333	0,4551	0,5496	0,8253	0,9774	0,3334	0,5268	0,3520	0,8113
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse												
VX14-661-108	0,2895	0,5917	0,6569	0,5802	0,7223	0,2422	0,5862	0,9772	0,1261	0,9278	0,6693	0,5536
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen												
VX14-661-108	0,7054*	0,7079*	0,4220*	0,7829*	0,5345*	0,7988*	0,0588*	0,9117*	0,4203*	0,3204*	0,3881*	0,1459*

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.

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX14-661-108 analysiert:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV₁% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- FEV₁% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Typ der RF-Mutation (Klasse V versus Klasse II bis IV)
- Region (Nordamerika / Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Azithromycin (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV₁% bei Baseline“ wurden ebenfalls *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Der FEV₁-Wert zu Studienbeginn spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori*

geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

In Abweichung zu den zuvor angegebenen Operationalisierungen für die jeweiligen Endpunkte entfällt in denjenigen Subgruppenanalysen jeweils die Adjustierung nach dem Faktor „Baseline FEV₁%“ in den Analyse-Modellen (MMRM bzw. GLMM), in denen gleichzeitig ein Faktor „FEV₁% bei Baseline“ als kategorielle Variable untersucht wird.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 enthalten (63).

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (47). Ebenso verzichtet wird auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen für unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, für die für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

4.3.1.3.23.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,0367
Alter	<0,0001
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0436
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,2351
Typ der RF-Mutation	0,1314
Region	0,9993
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8328
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,7076
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9513
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5792

Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8936
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5672
Quelle: Tabelle 05-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für die Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Alter“ und „Baseline FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %)“ liegt jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-90, Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92) dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere absolute Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]		
männlich	TEZ/IVA	72	63,61±14,20	71	71,58±15,71	7,83±8,25	8,065 [6,043;10,088] p<0,0001
	PLA	71	63,45±15,74	66	61,75±15,96	-0,86±6,63	
weiblich	TEZ/IVA	89	60,97±15,14	85	66,67±16,32	5,73±6,70	5,547 [4,156;6,939] p<0,0001
	PLA	90	61,25±13,01	87	61,42±13,12	0,00±6,56	

Quellen: Tab. 05-1 und 05-2 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: mixed model with repeated measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	Mittlere absolute Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]				
<18 Jahre	TEZ/IVA	21	68,42±13,45	20	80,66±13,30	12,43±8,88	12,439 [6,993;17,885] p<0,0001
	PLA	24	68,20±10,54	22	68,12±13,66	0,84±12,34	
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	140	61,21±14,74	136	67,17±15,88	5,84±6,33	5,747 [4,721;6,774] p<0,0001
	PLA	137	61,17±14,61	132	60,46±14,23	-0,57±5,08	

Quellen: Tab. 05-5 und 05-6 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Subgruppenfaktor „Baseline FEV₁%“:

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Baseline FEV₁%; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108	Subgruppe	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8	Mittlere absolute Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittelwert ± SD [%]	
FEV ₁ % < 70%	TEZ/IVA	106	53,46±9,69	103	60,46±12,45	6,91±7,31	5,900 [4,549;7,251] p<0,0001
	PLA	110	54,60±9,86	106	55,41±11,75	0,73±6,06	
FEV ₁ % ≥ 70%	TEZ/IVA	55	78,90±5,15	53	85,31±7,79	6,25±6,51	8,753 [6,320;11,186] p<0,0001
	PLA	51	78,64±6,14	47	75,44±9,08	-2,86±7,08	

Quellen: Tab. 05-3 und 05-4 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für alle drei aufgetretenen Belege auf Effektmodifikationen für die absolute Veränderung des FEV₁% (Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den jeweils alternativen Subgruppen (Geschlecht, Alter, FEV₁% bei Baseline) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen.

Damit kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren von einer Gleichgerichtetheit des Effektes ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.23.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,6688
Alter	0,9090
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0648
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,0537
Typ der RF-Mutation	0,5469
Region	0,8694
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1564
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,7600
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2117
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8022
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,6868
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9470
Quelle: Tabelle 06-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,0424
Alter	0,0014
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,7913
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,7131
Typ der RF-Mutation	0,1946
Region	0,7836
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6591
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,8157
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,7106
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5468
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4655
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5283
Quelle: Tabelle 07-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“ und „Alter“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96) dargestellt.

Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	Mittlere relative Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]		
männlich	TEZ/IVA	72	63,61±14,20	71	71,58±15,71	13,24±15,31	13,449 [9,951;16,947] p<0,0001
	PLA	71	63,45±15,74	66	61,75±15,96	-1,10±15,96	
weiblich	TEZ/IVA	89	60,97±15,14	85	66,67±16,32	9,87±10,23	9,278 [6,978;11,578] p<0,0001
	PLA	90	61,25±13,01	87	61,42±13,12	0,48±10,50	

Quellen: Tab. 07-1 und 07-2 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [%]	Mittlere relative Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]				
<18 Jahre	TEZ/IVA	21	68,42±13,45	20	80,66±13,30	19,94±16,86 2,05±18,13	19,057 [10,240;27,873] p<0,0001
	PLA	24	68,20±10,54	22	68,12±13,66		
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	140	61,21±14,74	136	67,17±15,88	10,15±11,72 -0,58±9,18	9,874 [8,064;11,683] p<0,0001
	PLA	137	61,17±14,61	132	60,46±14,23		

Quellen: Tab. 07-3 und 07-4 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für die beiden aufgetretenen Belege für Effektmodifikationen für die relative Veränderung des FEV₁% (Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den jeweils alternativen Subgruppen (Geschlecht, Alter) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen.

Damit kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren von einer Gleichgerichtetheit (im auf die Subgruppenanalyse übertragenen Sinne der Definition dieses Begriffs (47)) des Effektes ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte zwar angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.23.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,8232
Alter	0,0016
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,8094
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,4408
Typ der RF-Mutation	0,7032
Region	0,6893
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7301
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9941
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0508
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,0791
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3923
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9902
Quelle: Tabelle 09-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-98 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung des BMI (absolut) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [kg/m ²]	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]	N	Mittelwert ± SD [kg/m ²]		
<18 Jahre	TEZ/IVA	21	19,99±3,43	20	20,94±3,99	0,98±1,42	0,822 [0,268;1,376] p=0,0051
	PLA	24	21,09±4,19	22	21,41±4,52	0,29±0,80	
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	140	24,67±4,62	136	24,86±4,83	0,25±0,84	0,088 [-0,087;0,216] p=0,4647
	PLA	137	25,41±5,37	132	25,41±5,56	0,16±0,81	

Quellen: Tab. 09-3 und 09-4 in den Zusatzanalysen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry

^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bei den jüngeren Patienten (< 18 Jahre) wird mit $0,82 \text{ kg/m}^2$ eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo über die Behandlungsdauer von 8 Wochen erreicht, die auch statistisch signifikant ist. Bei den älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich ein numerisch sehr geringer Trend zu einer Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Dabei ist für die Interpretation zu berücksichtigen, dass der BMI zu Baseline in dieser Patienten-Subpopulation mit im Mittel ca. 25 kg/m^2 sehr viel höher liegt als bei den jüngeren Patienten (bei diesen im Mittel nur ca. 20 kg/m^2), so dass eine weitere Steigerung des BMI bei den Patienten ≥ 18 Jahre kaum zu erwarten war und mit diesem Ausgangswert auch kein unmittelbar verbesserungswürdiger BMI vorlag.

4.3.1.3.23.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,8825
Alter	0,3416
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,3774
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9189
Typ der RF-Mutation	<0,0001
Region	0,1127
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5753
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,8134
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2533
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9701
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2260
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0633
Quelle: Tabelle 08-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „Typ der RF-Mutation“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-100 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Subgruppenfaktor „Typ der RF-Mutation“:

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [mmol/l]	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l] Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]		
Klasse V	TEZ/IVA	94	75,38±25,32	91	72,54±24,62	-4,28±8,05	-5,836 [-7,811;-3,860] p<0,0001
	PLA	96	75,95±25,55	91	76,94±25,64	0,26±11,57	
Klassen II bis IV	TEZ/IVA	64	54,66±24,19	58	40,23±24,13	-16,30±16,06	-16,812 [-21,784;-11,841] p<0,0001
	PLA	61	61,03±23,45	56	63,23±22,33	0,72±10,39	

Quellen: Tab. 08-9 und 08-10 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für den Beleg für Effektmodifikation für die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration (Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den alternativen Subgruppen (Typ der RF-Mutation – Klasse V-Mutation versus Klasse II bis IV-Mutation) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte einer Senkung der Schweißchlorid-Konzentration zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen. Dabei ist der Effekt bei den Patienten der RF-Mutationsklassen II bis IV trotz des im Vergleich zu den Klasse-V-Mutationen deutlich niedrigerem Baseline-Wert sehr viel ausgeprägter. Bei Patienten unter TEZ/IVA erreicht der Wert nach 8 Wochen Behandlung mit im Mittel ca. 40 mmol/l einen nahezu normalen Wert (Schweißchlorid-Konzentrationen zwischen 60 und 30 mmol/l werden als für die CF-Diagnostik als grenzwertig angesehen und Werte < 30 mmol/l zählen als normal).

Insgesamt kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren (mit der Einschränkung der Effektstärke) jedoch von einer Gleichgerichtetheit des Effektes (im auf die Subgruppenanalyse übertragenen Sinne der Definition dieses Begriffs (47)) ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte zwar angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.23.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

Im Folgenden wird ein Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt gegeben. Für den Endpunkt werden drei Operationalisierungen betrachtet: jedwede pulmonale Exazerbation (Tabelle 4-101), pulmonale Exazerbationen, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen (Tabelle 4-102) sowie Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen (Tabelle 4-103).

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,2692
Alter	0,9483
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,7798
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,6497
Typ der RF-Mutation	0,9717
Region	0,7419
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0773
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2608
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9673
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1804
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9608
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,6746
Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9951
Alter	0,9999
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,5561
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9501
Typ der RF-Mutation	0,9954
Region	0,8525
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2821
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,4926
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,8350
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,4792
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9948
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4788
Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9957
Alter	0,9999
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,9994
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9690
Typ der RF-Mutation	0,8703
Region	0,7981
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2071
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9958
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,5413
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1740
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9949
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9959
Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen dieser Endpunkte liegt für irgendeinen der untersuchten Subgruppenfaktoren ein Beleg für Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.23.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

Im Folgenden wird ein Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt gegeben. Für den Endpunkt werden drei Operationalisierungen betrachtet: Zeit bis zu jedweder pulmonalen Exazerbation (Tabelle 4-104), Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machte (Tabelle 4-105) sowie Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonaler Exazerbation (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,3299
Alter	0,9539
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,7911
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,6386
Typ der RF-Mutation	0,9936
Region	0,7921
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0523
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2065
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9065
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1739
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9417
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5810
Quelle: Tabelle 12-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-105: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9585
Alter	0,7929
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,9682
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	<0,0001
Typ der RF-Mutation	0,9248
Region	0,8330
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1863
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9786
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,5477
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1706
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9840
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9858
Quelle: Tabelle 16-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9732
Alter	0,9990
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,5490
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9520
Typ der RF-Mutation	0,9482
Region	0,9080
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2541
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,4483
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,8282
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,4727
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9837
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4574
Quelle: Tabelle 14-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nur für den Subgruppenfaktoren „FEV₁% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %) liegt ein Beleg für Effektmodifikation für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation“ vor. Da jedoch in keiner der beiden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind, werden diese Subgruppeneffekte in Übereinstimmung mit den methodischen Vorgaben (47) nicht dargestellt und auch nicht interpretiert.

4.3.1.3.23.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,2029
Alter	0,0044
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0548
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,6675
Typ der RF-Mutation	0,1680
Region	0,3326
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2671
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2602
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1580
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7950
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,1784
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,2026
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-108 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<18 Jahre	TEZ/IVA	21	81,22±11,38	21	84,66±10,99	3,44±13,23	1,778 [-3,381;6,937] p=0,4717
	PLA	24	82,29±14,37	23	81,76±15,51	-2,17±15,67	
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	140	66,25±17,47	140	77,02±17,33	10,78±17,09	12,305 [9,575;15,034] p<0,0001
	PLA	137	66,37±17,91	136	64,08±19,44	-2,38±17,61	

Quellen: Tab. 01-3 und 01-04 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen); feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Belegs für Effektmodifikation für die Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) ergibt sich, dass in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) für die MMRM-Analyse ein geringer Trend im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo zeigt, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) liegt hingegen ein sehr ausgeprägter und statistisch signifikanter Vorteil im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (Domäne ‚Atmungssystem‘) unter TEZ/IVA vor. Die Effektstärke ist in dieser Subgruppe sogar noch deutlicher ausgeprägt, als im Gesamtkollektiv (FAS). Hier hatte die Responderanalyse gezeigt, dass ein solcher Effekt im Studienkollektiv auch klinisch relevant ist. Obwohl die Responderanalyse für CFQ-R ‚Atmungssystem‘ keinen Beleg für eine Effektmodifikation ergab, kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass der Effekt der Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Dimension ‚Atmungssystem‘ auch in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) klinisch relevant ist. Dies bestätigt auch Hedges‘ g für den Effekt in dieser Subgruppe, der mit 0,953 (95%-Konfidenzintervall: [0,703; 1,202]) für klinische Relevanz spricht und statistisch signifikant ist ($p < 0,0001$).

4.3.1.3.23.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,4980
Alter	0,2182
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,7856
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,7107
Typ der RF-Mutation	0,2925
Region	0,3940
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,3761
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,4733
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2220
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8816
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,1449
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,7858
Quelle: Tabelle 02-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-110: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,6934
Alter	0,1027
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0124
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,1799
Typ der RF-Mutation	0,9732
Region	0,3970
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2014
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,4562
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1176
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,6695
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0253
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0362
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %)“ sowie „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-111, Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Baseline FEV₁%‘:

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Baseline FEV₁%‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
FEV ₁ % < 70%	TEZ/IVA	106	69,10±22,69	106	73,43±24,64	4,43±19,51	0,614 [0,340;0,889] p<0,0001
	PLA	110	66,24±23,11	109	59,95±27,19	-6,28±18,95	
FEV ₁ % ≥ 70%	TEZ/IVA	55	81,38±19,32	55	82,55±22,67	1,17±15,94	0,169 [-0,215;0,552] p=0,3846
	PLA	51	78,79±20,51	50	78,67±20,77	0,06±13,67	

Quellen: Tab. 01-5 und 01-06 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen); feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Einnahme von Azithromycin‘:

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Vorangegangene Einnahme von Azithromycin‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin – nein	TEZ/IVA	99	75,52±22,56	99	78,10±24,38	2,59±18,38	0,324 [0,036;0,612] p=0,0276
	PLA	91	71,86±22,40	81	70,51±25,80	-1,23±16,80	
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin – ja	TEZ/IVA	62	69,75±21,63	62	74,06±24,16	4,31±18,49	0,677 [0,324;1,030] p=0,0002
	PLA	70	68,08±23,77	70	59,90±26,91	-8,17±18,09	

Quellen: Tab. 01-21 und 01-22 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*‘:

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – nein	TEZ/IVA	65	77,75±22,69	65	82,26±21,46	4,51±13,79	0,269 [-0,074;0,611] p=0,1236
	PLA	69	72,04±24,03	68	72,08±25,36	-0,04±12,81	
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – ja	TEZ/IVA	96	70,28±21,66	96	72,67±25,43	2,39±20,95	0,635 [0,341;0,929] p<0,0001
	PLA	92	68,84±22,25	91	61,17±26,92	-7,46±20,05	

Quellen: Tab. 01-23 und 01-24 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 70 % eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Es ist zu beachten, dass Patienten mit der besseren Lungenfunktion hinsichtlich ihres Baseline-Wertes deutlich höher liegen als Patienten mit einem FEV₁% < 70 % bei Baseline, was hier zeigt, wie eine bessere Lungenfunktion sich generell auch plausibel auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, hier dem „körperlichen Wohlbefinden“, auswirkt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Einnahme eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Besiedelung eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,6044
Alter	0,2979
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,2674
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,2367
Typ der RF-Mutation	0,5480
Region	0,2031
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5842
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,8920
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0003
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9167
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,7589
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5683
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-115 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung‘:

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA	80	84,16±16,54	80	85,83±18,63	1,67±15,31	0,554 [0,231;0,877] p=0,0009
	PLA	75	85,15±14,94	74	79,28±20,79	-5,97±17,09	
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – ja	TEZ/IVA	75	83,67±16,69	75	82,89±17,70	-0,78±13,22	-0,080 [-0,395;0,235] p=0,6173
	PLA	81	80,98±17,19	80	79,48±18,42	-1,77±12,13	

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-
 FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

In den Subgruppenanalysen nach „vorangegangener Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ zeigte sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehende Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung in der Domäne „Rollenfunktion“ unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,6163
Alter	0,2194
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0294
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,0525
Typ der RF-Mutation	0,7547
Region	0,3365
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0183
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,6042
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0352
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3728
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0643
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0334
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %)“ sowie „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-117, Tabelle 4-118, Tabelle 4-119 und Tabelle 4-120) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV₁%“:

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV₁%“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
FEV ₁ % < 70%	TEZ/IVA	105	61,90±16,86	105	65,08±19,38	3,17±19,96	0,707 [0,428;0,986] p<0,0001
	PLA	107	58,26±18,90	106	51,26±21,82	-6,68±19,70	
FEV ₁ % ≥ 70%	TEZ/IVA	50	57,67±19,26	50	63,50±21,29	5,83±17,92	0,308 [-0,090;0,706] p=0,1279
	PLA	49	61,39±22,03	48	62,33±21,68	1,04±16,00	

Quellen: Tab. 01-5 und 01-06 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor
 „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika“:**

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika – nein	TEZ/IVA	107	60,36±18,80	107	64,64±20,85	4,28±19,10	0,426 [0,153;0,699] p=0,0024
	PLA	106	59,43±20,99	105	56,51±23,17	-2,62±18,36	
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika – ja	TEZ/IVA	48	60,94±15,20	48	64,41±18,01	3,47±19,96	0,853 [0,437;1,269] p<0,0001
	PLA	50	58,83±17,61	49	50,85±20,00	-7,82±19,79	

Quellen: Tab. 01-13 und 01-14 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor
 „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:**

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA	80	60,00±18,86	80	66,35±18,86	6,35±19,50	0,812 [0,482;1,142] p<0,0001
	PLA	75	59,22±19,97	74	52,14±24,17	-6,64±24,17	
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – ja	TEZ/IVA	75	61,11±16,52	75	62,67±19,05	1,56±18,92	0,393 [0,075;0,711] p=0,0159
	PLA	81	59,26±19,98	80	57,08±20,29	-2,08±17,47	

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“:

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108	Subgruppe	Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – nein	TEZ/IVA	60	60,69±19,95	60	64,44±21,64	3,75±19,91	0,334 [-0,024;0,691] p=0,0670
	PLA	64	60,03±21,37	63	58,60±22,75	-0,93±17,40	
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – ja	TEZ/IVA	95	60,44±16,26	95	64,65±18,94	4,21±19,02	0,736 [0,439;1,033] p<0,0001
	PLA	92	58,70±18,93	91	52,01±21,71	-6,59±19,66	

Quellen: Tab. 01-23 und 01-24 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 70 % eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Besiedelung eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-121: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,3114
Alter	0,0943
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,2530
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,4180
Typ der RF-Mutation	0,9846
Region	0,9596
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,4378
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,1463
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3887
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,0309
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4688
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9672
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-122 dargestellt.

**Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor
„Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“:**

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden – nein	TEZ/IVA	63	79,83±16,89	63	79,08±18,40	-0,75±12,01	0,042 [-0,300;0,383] p=0,8094
	PLA	71	80,05±16,37	70	80,56±16,28	0,61±11,91	
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden – ja	TEZ/IVA	48	83,40±14,95	48	85,79±13,91	2,39±9,59	0,455 [0,164;0,746] p=0,0023
	PLA	50	80,38±15,67	59	79,20±17,32	-1,25±12,44	

Quellen: Tab. 01-19 und 01-20 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung der Gefühlslage unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung überschreitet jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,1015
Alter	0,4752
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,7009
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,0432
Typ der RF-Mutation	0,4007
Region	0,6472
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6131
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2688
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,4079
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9224
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8449
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3363
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-124 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Baseline FEV₁%‘:

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Baseline FEV₁%‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
FEV ₁ % < 40%	TEZ/IVA	16	68,89±18,21	16	70,49±19,74	1,60±16,01	-0,355 [-1,076;0,367] p=0,3235
	PLA	15	66,07±17,29	15	65,56±20,38	-0,52±10,69	
FEV ₁ % ≥ 40%	TEZ/IVA	145	70,05±17,65	145	73,89±17,49	3,84±12,05	0,357 [0,125;0,589] p=0,0027
	PLA	146	67,56±18,47	145	67,06±19,35	-0,42±11,97	

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 40 % eine statistisch signifikante Verbesserung der sozialen Einschränkungen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die aber die Schwelle der klinischen Relevanz nicht überschreitet. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,0816
Alter	0,4448
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,1525
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,2053
Typ der RF-Mutation	0,1704
Region	0,7542
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8488
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2586
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0329
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7739
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9851
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0816
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung‘ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-126 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA	83	81,12±17,24	83	87,55±15,27	6,43±13,11	0,398 [0,083;0,712] p=0,0135
	PLA	77	81,82±18,64	77	81,96±20,32	0,14±13,31	
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – ja	TEZ/IVA	78	84,76±17,28	78	86,47±18,32	1,71±12,16	0,047 [-0,263;0,356] p=0,7666
	PLA	84	86,24±17,30	83	85,41±17,69	-0,80±12,00	

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung des Körperbilds unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum liegt keine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor.

4.3.1.3.23.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,8790
Alter	0,6618
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,3161
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,0343
Typ der RF-Mutation	0,1448
Region	0,0727
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6795
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,5195
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0126
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3982
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4806
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0813
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“ und „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabellen (Tabelle 4-128 und Tabelle 4-129) dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Baseline FEV₁%‘:

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Baseline FEV₁%‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
FEV ₁ % < 40%	TEZ/IVA	16	81,94±23,96	16	84,72±15,11	2,78±21,66	0,048 [-0,668;0,764] p=0,8909
	PLA	15	91,85±12,22	15	85,19±21,69	-6,67±13,15	
FEV ₁ % ≥ 40%	TEZ/IVA	145	94,25±12,57	145	93,26±15,06	-1,00±12,55	0,062 [-0,168;0,293] p=0,5955
	PLA	146	93,53±13,03	145	91,13±16,75	-2,39±13,15	

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung‘:

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA	83	92,77±14,97	83	93,98±11,55	1,20±12,51	0,405 [0,090;0,721] p=0,0121
	PLA	77	92,64±13,07	76	88,45±19,33	-4,09±16,11	
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – ja	TEZ/IVA	75	93,30±14,02	75	90,74±18,30	-2,56±14,65	-0,092 [-0,401;0,217] p=0,5574
	PLA	81	94,05±12,84	80	92,50±15,04	-1,61±9,68	

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergeben sich für Essstörungen in beiden Subgruppen geringe Effekte, die jeweils statistisch nicht signifikant sind.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung der Essstörungen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum liegt keine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor.

4.3.1.3.23.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-130: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,7262
Alter	0,2987
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,1547
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9489
Typ der RF-Mutation	0,4339
Region	0,8688
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1952
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,6682
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0881
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3065
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2386
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,2127
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,1930
Alter	0,0016
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,0987
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9990
Typ der RF-Mutation	0,4547
Region	0,5968
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0339
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2119
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9657
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8540
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2016
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3514
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Alter“ und „vorangegangene Inhalation mit Antibiotika“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-132 und Tabelle 4-133) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
<18 Jahre	TEZ/IVA	15	67,41±21,19	15	72,59±17,75	5,19±10,17	-0,071 [-0,758;0,616] p=0,8343
	PLA	19	73,68±21,34	18	75,93±21,64	1,85±17,15	
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	140	65,79±20,56	140	71,43±21,12	5,63±15,57	0,864 [0,617;1,111] p<0,0001
	PLA	137	63,53±21,09	137	58,88±22,07	-3,65±14,77	

Quellen: Tab. 01-3 und 01-04 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Inhalation von Antibiotika‘:

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Vorangegangene Inhalation von Antibiotika‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika – nein	TEZ/IVA	107	66,56±21,83	107	72,38±21,00	5,82±14,75	0,601 [0,326;0,876] p<0,0001
	PLA	106	65,62±22,46	106	64,15±22,45	-1,47±14,55	
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika – ja	TEZ/IVA	48	64,58±17,55	48	69,68±20,34	5,09±16,04	1,088 [0,661;1,514] p<0,0001
	PLA	50	60,22±18,52	49	53,74±21,56	-6,35±15,88	

Quellen: Tab. 01-13 und 01-14 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ ergibt sich nur in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ ergibt sich in beiden Subgruppen jeweils eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Der Effekt ist in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation ist zwar stärker ausgeprägt als im alternativen Stratum, jedoch ist insgesamt von einer Gleichgerichtetheit der positiven Effekte für TEZ/IVA bezüglich der Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung auszugehen.

4.3.1.3.23.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-134: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,8743
Alter	0,1103
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,3128
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,0039
Typ der RF-Mutation	0,0184
Region	0,2402
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7504
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,7828
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3449
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7476
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0255
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,2142
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“, „Typ der RF-Mutation“ und „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabellen (Tabelle 4-135, Tabelle 4-136 und Tabelle 4-137) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Baseline FEV₁%‘:

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Baseline FEV₁%‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
FEV ₁ % < 40%	TEZ/IVA	16	70,83±38,25	16	87,50±20,64	16,67±32,20	0,884 [0,132;1,636] p=0,0228
	PLA	15	75,56±34,43	15	75,56±29,46	-0,00±17,82	
FEV ₁ % ≥ 40%	TEZ/IVA	139	88,97±22,12	139	91,61±18,86	2,64±19,69	0,138 [-0,098;0,373] p=0,2512
	PLA	141	89,13±19,72	139	88,49±22,60	-0,48±18,38	

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Typ der RF-Mutation‘:

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD [mmol/l]	Adjustierte Analyse: MMRM ^a Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ±SD [mmol/l]	N	Mittelwert ± SD [mmol/l]		
Klasse V	TEZ/IVA	92	84,78±26,80	92	90,58±19,35	5,80±22,97	0,446 [0,154;0,739] p=0,0030
	PLA	93	87,10±22,00	92	84,78±26,34	-2,17±19,65	
Klassen II bis IV	TEZ/IVA	63	90,48±21,11	63	92,06±18,66	1,58±19,33	-0,070 [-0,422;0,282] p=0,6939
	PLA	63	88,89±21,56	62	90,86±18,28	2,15±15,82	

Quellen: Tab. 08-9 und 08-10 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor ‚Vorangegangene Einnahme von Azithromycin‘:

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – ‚Vorangegangene Einnahme von Azithromycin‘; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM ^a	
		Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin – nein	TEZ/IVA	95	89,47±20,78	95	90,53±21,00	1,05±19,11	0,029 [-0,262;0,320] p=0,8427
	PLA	89	91,01±19,31	87	90,42±19,63	-0,38±16,47	
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin – ja	TEZ/IVA	60	83,33±29,75	60	92,22±15,49	8,89±24,45	0,472 [0,118;0,827] p=0,0094
	PLA	67	83,58±24,19	67	83,08±27,45	-0,50±20,51	

Quellen: Tab. 01-21 und 01-22 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV₁%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV₁% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 40 % eine statistisch signifikante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung überschreitet jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Typ der RF-Mutation“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einer Klasse V-Mutation eine statistisch signifikante, aber noch nicht klinische relevante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Einnahme eine statistisch signifikante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Es ist anzumerken, dass die Baseline-Werte zu den Gewichtsproblemen auf Studienebene insgesamt und in allen betrachteten Starta separat recht hoch liegen (Werte um 85 bis 90 von 100 möglichen Punkten, was einer bereits bei Baseline als sehr hoch eingeschätzten Lebensqualität hinsichtlich dieser Domäne entspricht), weshalb die unter TEZ/IVA trotzdem erreichten statistisch signifikanten Verbesserungen bei Patienten mit einem Baseline FEV₁% < 40 %, mit Klasse V-Mutationen und mit vorhergehender Einnahme von Azithromycin um so bemerkenswerter sind, auch wenn die klinische Relevanzschwelle jeweils nicht überschritten wird.

4.3.1.3.23.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,7413
Alter	0,0515
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,1043
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9635
Typ der RF-Mutation	0,4340
Region	0,3196
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5502
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,8274
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,7761
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1731
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2136
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3109
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,5209
Alter	0,0093
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,1064
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,1375
Typ der RF-Mutation	0,5793
Region	0,2246
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2276
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9400
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0257
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8563
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3049
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3956
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Alter“ und „vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-140 und Tabelle 4-141) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<18 Jahre	TEZ/IVA	21	53,27±4,75	21	53,84±4,23	0,57±3,51	-0,107 [-0,705;0,492] p=0,7213
	PLA	23	53,86±4,64	23	54,16±4,69	0,30±3,92	
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA	139	49,49±8,04	138	51,03±8,07	1,31±6,83	0,584 [0,341;0,826] p<0,0001
	PLA	136	48,92±7,34	136	47,45±8,50	-1,55±6,46	

Quellen: Tab. 04-3 und 04-4 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline SF-12 körperlicher Komponenten-Score; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse				Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Adjustierte Analyse: MMRM ^a
		Baseline		Woche 8			Mittlere Änderung ^b zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA	77	50,18±7,78	76	51,04±7,92	0,42±6,40	0,277 [-0,037;0,590] p=0,0834
	PLA	82	49,28±7,67	83	48,74±8,49	-0,66±6,16	
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – ja	TEZ/IVA	83	49,81±7,82	83	51,74±7,57	1,93±6,52	0,712 [0,390;1,034] p<0,0001
	PLA	77	50,02±6,72	76	48,08±8,33	-1,95±6,18	

Quellen: Tab. 04-17 und 04-18 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline SF-12 körperlicher Komponenten-Score; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
^b angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ ergibt sich nur in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung im körperlichen Komponenten-Score SF-12 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Auch hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation mit Antibiotika“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.23.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-142: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,5506
Alter	0,2049
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,1508
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,8335
Typ der RF-Mutation	0,4680
Region	0,7461
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0993
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9710
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0563
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,2354
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8013
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,2065
Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,7196*
Alter	0,8910*
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,6141*
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,6021*
Typ der RF-Mutation	0,1357*
Region	0,4498*
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,3871*
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,5518*
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2240*
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8755*
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4602*
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9741*
Quelle: Table 2.2.1 Treatment by Subgroup Factor Interaction TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
* In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-144: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	-
Alter	0,9796*
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	-
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9814*
Typ der RF-Mutation	-
Region	-
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,9166*
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9766*
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	-
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	-
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
Quelle: Table 2.2.5 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Serious TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. * In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-145: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne infektiöse pulmonale Exazerbationen) bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	-
Alter	-
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	-
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9985*
Typ der RF-Mutation	-
Region	-
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	-
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9983*
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	-
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	-
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	-
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
Quelle: Table 2.2.3 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert * In dem Fall, dass das statistische Modell nicht konvergierte, wurde „Patient“ als zufälliger Effekt aus dem Modell entfernt	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-146: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9931
Alter	0,9960
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,9941
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9967
Typ der RF-Mutation	0,9931
Region	0,9932
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,9944
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9961
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9934
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9932
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9935
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,9936
Quelle: Tabelle 20-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-147: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,9744
Alter	0,9773
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,5863
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9782
Typ der RF-Mutation	0,9880
Region	0,9752
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5455
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9991
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9394
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9762
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9746
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5077
Quelle: Tabelle 22-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.23.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-148: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,0262
Alter	0,7412
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,8052
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,3333
Typ der RF-Mutation	0,4551
Region	0,5496
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8253
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9774
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3334
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5268
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3520
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,8113
Quelle: Tabelle 23-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-149 dargestellt.

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	Behandlung	N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert
männlich	TEZ/IVA	73	2 (2,7)	0,198 [0,045;0,868] p=0,032
	PLA	72	10 (13,9)	
weiblich	TEZ/IVA	89	9 (10,1)	1,467 [0,552;3,894] p=0,440
	PLA	90	6 (6,7)	

Quelle: Tabelle 23-1 und 23-2 in den Zusatzanalysen
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
^a GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) mit Behandlung und Behandlungs-Periode als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt. Die Verteilung ist binomial mit logarithmischer Link-Funktionen.

Atemwegs-Symptome als unerwünschte Ereigniskategorie von besonderem Interesse traten bei männlichen Patienten deutlich häufiger unter Placebo als unter TEZ/IVA auf. Dieser Unterschied zugunsten einer besseren Sicherheit/Verträglichkeit von TEZ/IVA ist statistisch signifikant. Bei weiblichen Patienten kann man insgesamt von einer weitgehend ausgeglichenen relativen Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen ausgehen (der beobachtete numerische Unterschied ist nicht statistisch signifikant), wobei die Häufigkeit im TEZ/IVA-Arm für die weiblichen Patienten merklich höher liegt, als für die männlichen. Eine plausible Erklärung für diese Verschiebungen ist nicht bekannt, es kann sich also auch um einen Artefakt aufgrund der sehr zahlreich durchgeführten Tests auf Effektmodifikation für diese Studie handeln.

4.3.1.3.23.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-150: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108
Geschlecht	0,2895
Alter	0,5917
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,6569
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,5802
Typ der RF-Mutation	0,7223
Region	0,2422
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5862
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,9772
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1261
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9278
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,6693
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5536
Quelle: Tabelle 24-25 in den Zusatzanalysen Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.23.30 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit:
 Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse,
 die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach
 System Organ Class (SOC) - RCT**

Tabelle 4-151: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte
	Studie VX14-661-108 nach
Geschlecht	0,4528
Alter	0,9195
Baseline-FEV ₁ % (< 70% / ≥ 70%)	0,8325
Baseline-FEV ₁ % (< 40% / ≥ 40%)	0,9162
Typ der RF-Mutation	0,2176
Region	0,4543
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7179
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	0,2538
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3463
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3085
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8566
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3395
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, für den in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag, zeigte sich für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren einen Beleg für Effektmodifikation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX14-661-108	(59)	(48–50)	(61, 60)	(63)

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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 4-152: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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 4-156: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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

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

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

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

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.23.

Nicht relevant.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht relevant.

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

Es wurde nicht explizit nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht, da zur Bewertung des Zusatznutzens eine RCT und damit folglich eine Studie mit einem höheren Evidenzgrad vorlag; nicht randomisierte vergleichende Studien des pharmazeutischen Unternehmers lagen nicht vor.

4.3.2.2 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 4-157: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

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 4-158: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-160: 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.

Es wurden keine nicht randomisierte vergleichenden Studien eingeschlossen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.23.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-161: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX14-661-110 Part A	nein ^a	ja	abgeschlossen	96 Wochen Behandlung	TEZ 100 mg / IVA 150 mg (oral, morgens) qd zuzüglich IVA 150 mg (oral, abends) qd

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

^a Im Zulassungsantrag bei der EMA ist lediglich die Interimsanalyse 1 der Studie supportiv erwähnt, was dem Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 bzw. dem Zeitpunkt der finalen Analyse geschuldet ist, die erst erheblich nach der Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA durchgeführt werden konnte.

Die Angaben in Tabelle 4-161 entsprechen dem Stand per 01.04.2020.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Studie VX14-661-110 ist die einzige Vertex bekannte relevante Studie, die eine verlängerte Behandlung bzw. eine längere Behandlung als 24 Wochen mit Tezacaftor/Ivacaftor untersucht.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Es wurde keine Suche in Studienregistern für weitere Untersuchungen durchgeführt, da es als ausreichend sicher angesehen werden kann, dass es keine weitere relevante Studie mit über 24 Wochen hinaus verlängerter Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor geben kann, die bereits Ergebnisse vorweisen kann.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-162: Studienpool – weitere Untersuchungen 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
VX14-661-110 (Part A)	nein*	ja	nein	ja (67)	ja (68)	ja (69, 70)
<p>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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Im Zulassungsantrag bei der EMA ist lediglich die Interimsanalyse 1 der Studie supportiv erwähnt, was dem Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 bzw. dem Zeitpunkt der finalen Analyse geschuldet ist, die erst erheblich nach der Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA durchgeführt werden konnte.</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-163: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX14-661-110	Einarmige, multizentrische Phase-3 Rollover Studie	CF-Patienten mit einer homzygoten oder heterozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen, die an einer der im Protokoll definierten Vorgängerstudien des pU teilgenommen hatten. <u>Hier ausschließlich zutreffend und dargestellt:</u> heterozygote Patienten hinsichtlich hF508del, die auf dem zweiten Allel eine der zugelassenen RF-Mutationen tragen (Patienten der Studie VX-14-661-108)	<u>Patienten insgesamt (n=1.044)</u> <u>Patienten aus der Studie VX14-661-108 (n=226):</u> Placebo → TEZ/IVA: n=80 TEZ/IVA → TEZ/IVA: n=76	96 Wochen	Durchführung in Nordamerika, Europa, Israel und Australien Studienbeginn: 08/2015 Studienende (Part A) 31. Mai 2019 (letzte Visite des letzten Patienten)	unerwünschte Ereignisse; FEV ₁ %, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, zugehörige z-Scores, pulmonale Exazerbationen, Pharmakokinetik
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Erläuterung zu den Gruppen: „Placebo → TEZ/IVA“ und „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ bezeichnen die Gruppen von Patienten, die in der Studie VX14-661-108 in Behandlungsperiode 2 Placebo bzw. TEZ/IVA erhielten und die in der hier dargestellten Studie VX14-661-110 mit TEZ/IVA weiterbehandelt wurden.</p>						

Tabelle 4-164: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX14-661-110	TEZ 100 mg / IVA 150 mg (oral, morgens) qd zuzüglich IVA 150 mg (oral, abends) qd	Behandlungsdauer: maximal 96 Wochen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Nahezu alle Patienten, die die Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 begonnen (und auch beendet) hatten, wurden im Rahmen der Verlängerungsstudie VX14-661-110 weiter beobachtet (wegen des crossover-Charakters der Studie kommen nur die Patienten für eine unmittelbare Umstellung auf TEZ/IVA bzw. Fortführung der TEZ/IVA-Therapie in Frage, die in der Behandlungsperiode 2 die jeweiligen Behandlungen Placebo oder TEZ/IVA - und nicht IVA Monotherapie - erhielten. Im Stratum der Patienten, die von Placebo auf TEZ/IVA in Studie VX14-661-110 umgestellt wurden, waren dies 80 von 81 Patienten (98,8 %). Im Stratum der Patienten, deren TEZ/IVA-Behandlung aus Periode 2 der Studie VX14-661-108 in Studie VX14-661-110 fortgeführt wurden, waren es 76 von 78 (97,4 %) der Patienten.

Die Patienten aus der Studie VX14-661-108, die in der Studie VX14-661-110 weiter behandelt und beobachtet werden, sind wegen dieser fast vollständigen Fortführung der Patienten aus der Behandlungsperiode 2 hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Baselinewerte sehr gut vergleichbar. Dies gilt sowohl zwischen den beiden Strata als auch zum Gesamtkollektiv der Studie VX14-661-108.

Da zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung dieses Nutzendossiers die finalen Analysen der Verlängerungsstudie vorliegen, werden im Folgenden ausschließlich diese Ergebnisse dargestellt. Die Ergebnisse der beiden Interimsanalysen können in der Ersteinreichung des Dossiers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477) eingesehen werden (51).

Die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit liegen für die finale Analyse nur in gepoolter Form vor, d.h. über alle mit TEZ/IVA behandelten Patienten aller Vorgängerstudien der Studie VX14-661-110 zusammengefasst. Damit sind die Verträglichkeitsdaten der finalen Analyse nicht für eine vergleichende Bewertung geeignet. Durch das abweichende (deutlich größere) Patientenkollektiv ist hier keine Abwägung von Nutzen vs. Schaden/Risiko innerhalb der hier relevanten Patienten der Vorgängerstudie VX14-661-108 möglich. Daher muss sich die Interpretation zur Sicherheit/Verträglichkeit zu weiteren Untersuchungen auf qualitative Einschätzungen zum Verträglichkeitsprofil beschränken.

Die wichtigsten Baseline-Charakteristika der Patienten aus Behandlungsperiode 2, d.h. nach dem *cross-over* innerhalb der Studie VX14-661-108, die anschließend in Studie VX14-661-110 mit TEZ/IVA behandelt wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 4-165 dargestellt.

Tabelle 4-165: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]

	Studie VX14-661-110	
	Placebo → TEZ/IVA N=80	TEZ/IVA → TEZ/IVA N=76
Geschlecht, n (%)		
männlich	36 (45,0)	37 (48,7)
weiblich	44 (55,0)	39 (51,3)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	36,6 ± 15,0	35,6 ± 15,4
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	24,7 ± 5,8	24,5 ± 4,9
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	79 (98,8)	75 (98,7)
schwarz/afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	1 (1,3)	0 (0,0)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (1,3)	5 (6,6)
ch	79 (98,8)	70 (92,1)
andere	0 (0,0)	1 (1,3)
nicht erfasst		
Region, n (%)		
Nordamerika	42 (52,5)	36 (47,4)
Europa ^a	38 (47,5)	40 (52,6)
Art der Restfunktions-Mutation		
Klasse V	48 (60,0)	44 (57,9)
Klasse II bis IV	32 (40,0)	32 (42,1)
FEV ₁ %, Mittelwert ± SD [%]	62,2 ± 14,7	62,4 ± 14,8
FEV ₁ % zu Baseline, n (%)		
< 40%	9 (11,3)	8 (10,5)
≥ 40% - < 70%	46 (57,5)	41 (53,9)
≥ 70% - ≤ 90%	23 (28,8)	27 (35,5)
> 90%	2 (2,5)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	44 (55,0)	44 (57,9)
negativ	36 (45,0)	31 (42,1)

^a Patienten aus Israel und Australien wurden zu Europa gezählt.
Quelle: Bericht zur Interimsanalyse 2 der Studie VX14-661-110 (71)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-166: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	FEV ₁ % absolut	FEV ₁ % relativ	BMI	CFQ-R Atmungs- system	Pulmonale Exazerbation (jedwede)	Pulmonale Exazerbation (i.v. Antibiotika)	Pulmonale Exazerbation (Hospitali- sierung)
VX14- 661-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX14-661-110 auf Endpunktebene – 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 4-167: Operationalisierungen der dargestellten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Operationalisierung
FEV ₁ % absolut bzw. relativ	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p>

Endpunkt	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (16). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (66) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre)(17). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft.</p> <p>Finale Analyse:</p> <p>Analysiert wurde die absolute und relative Veränderung des FEV₁% von Baseline der Studie VX14-661-110 zu Woche 96. Die Analyse erfolgte analog zur Analyse der Ursprungsstudie VX14-661-108 mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>). Das Modell enthielt die Behandlung, die Visite, Behandlung×Visite und Baseline FEV₁% (Baseline-Wert der Ursprungsstudie, d.h. vor Periode 1) als feste Effekte. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem VX14-661-108/VX14-661-110 <i>Efficacy Set</i>, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.</p>

Endpunkt	Operationalisierung
BMI	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Finale Analyse:</p> <p>Analysiert wurde die absolute Veränderung des BMI von Baseline der Studie VX14-661-108 bis zu Woche 96 der Studie VX14-661-110. Die Analyse erfolgte analog zur Analyse der Ursprungsstudie VX14-661-108 mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>). Das Modell enthielt die Behandlung, die Visite, Behandlung×Visite und Baseline BMI (Baseline-Wert der Ursprungsstudie) als feste Effekte. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Efficacy Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.</p>
CFQ-R Atmungs- system	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch ausfüllen (in der jeweiligen Muttersprache übersetzt und validiert). Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren (bei Baseline) füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. für Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt.</p> <p>Finale Analyse:</p> <p>Analysiert wurde die absolute Veränderung des CFQ-R Domain Scores „Atmungssystem“ von Baseline der Studie VX14-661-108 zu Woche 96 (in Studie VX14-661-110). Die Analyse erfolgte analog zur Analyse der Ursprungsstudie VX14-661-108 mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>). Das Modell enthielt die Behandlung, die Visite, Behandlung×Visite und Baseline Score-Wert (Baseline-Wert der Ursprungsstudie) als feste Effekte. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde als unstrukturiert vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Efficacy Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2</p>

Endpunkt	Operationalisierung
	Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.
pulmonale Exazerbationen	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anzahl bzw. die Anteile der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung <p>dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem PE Analysis Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.</p> <p>Als Zeitraum für die Zählung wird für die Patienten des Stratums „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ die gesamte Dauer von der ersten Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 (Beginn von Periode 2) gezählt. Für die Patienten des Stratums „Placebo → TEZ/IVA“ zählt die Zeit vom Beginn der Studie VX14-661-110 („110-Baseline“). Dadurch ist die Angabe der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen a priori zuungunsten von „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ verzerrt, da der Bewertung ein um 8 Wochen längeres Beobachtungsintervall zu Grunde liegt. Es werden daher zusätzlich die Dauer der TEZ/IVA-Exposition und die geschätzte Ereignisrate/Jahr für beide Strata angegeben.</p> <p>Die Ereignisrate/Jahr wird mittels einer negativ-binomialen Regression geschätzt, mit den Faktoren „Art der RF-Mutation“, „Altersgruppe bei Baseline (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)“ und „FEV₁% bei Baseline der Studie VX14-661-108“ als unabhängige Variablen im Modell und dem Logarithmus der Behandlungsdauer als offset-Variable.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Bei der Studie VX14-661-110 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns nach Vorgabe des G-BA als hoch verzerrt eingestuft werden muss. Aufgrund dieses hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

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.

Nachfolgend werden die finalen Ergebnisse zu Woche 96 dargestellt und interpretiert.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 96 der Verlängerungsphase – Finale Analyse für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108

Studie VX14-661-110 Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108	Veränderung zu Woche 96 der Verlängerungsphase ^a (Studie VX14-661-110) gegenüber Baseline ^b	
	N MW [95%-SD] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	
Endpunkt	Stratum Placebo → TEZ/IVA	Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA
FEV ₁ % absolut, adj. mittlere Änderung	n = 68 4,1 ± 1,0 [2,2; 6,0]	n=67 7,5 ± 1,0 [5,6; 9,4]
FEV ₁ % relativ [%], adj. mittlere Änderung	n = 68 7,9 ± 1,6 [4,7; 11,1]	n=67 13,0 ± 1,6 [9,7; 16,2]
BMI [kg/m ²], adj. mittlere Änderung	n = 75 1,07 ± 0,24 [0,59; 1,55]	n=68 1,05 ± 0,25 [0,56; 1,55]
CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Veränderung	n = 74 10,3 ± 1,7 [7,0; 13,6]	n=68 13,8 ± 1,7 [10,3; 17,2]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation ^c : Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	n=81 40 (49,4) 0,44 [0,29; 0,66]	n=78 28 (35,9) 0,22 [0,14; 0,35]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe ^c : Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	n=81 14 (17,3) 0,09 [0,04; 0,22]	n=78 12 (15,4)0,05 [0,02; 0,13]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung ^c :	n=81 12 (14,8)	n=78 9 (11,5)

Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	0,07 [0,03; 0,18]	0,05 [0,02; 0,13]
<p>Quelle: CSR der Studie VX14-661-110</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>^a entspricht 24 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für Patienten, die TEZ/IVA in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 bekommen hatten (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. 16 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für die Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten (Placebo → TEZ/IVA).</p> <p>^b Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) bzw. Baseline der Studie VX14-661-108 (TEZ/IVA → TEZ/IVA).</p> <p>^c Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die Gesamtdauer der Behandlung mit TEZ/IVA berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 für Patienten im Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ bzw. nur die Behandlungsdauer in der Studie VX14-661-110 für Patienten im Stratum „Placebo → TEZ/IVA“. Diese Dauer pro Stratum akkumuliert stellt die „time at risk“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.</p>		

Die Ergebnisse für die kontinuierlichen Endpunkte im Zeitverlauf sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4-169: MMRM Analyse: FEV₁% absolut, adj. mittlere Änderung

Studie VX14-661-110		
Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108		
FEV ₁ % absolut, adj. mittlere Änderung	Stratum Placebo → TEZ/IVA N=81	Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA N=76
Baseline ^b		
n	80	76
MW (SD)	62,2 ± 14,7	62,4 ± 14,8
Veränderung zu Woche 15		
n	80	73
LSMean (SE)	4,2 ± 0,9	7,0 ± 0,9
95% KI	[2,5; 5,9]	[5,2; 8,8]
Veränderung zu Woche 24		
n	73	72
LSMean (SE)	5,2 ± 0,8	7,3 ± 0,9
95% KI	[3,5; 6,8]	[5,6; 9,0]
Veränderung zu Woche 48		
n	75	73
LSMean (SE)	5,4 ± 0,9	7,1 ± 0,9
95% KI	[3,6; 7,2]	[5,3; 8,9]
Veränderung zu Woche 72		
n	69	66
LSMean (SE)	4,3 ± 0,9	7,0 ± 1,0
95% KI	[2,5; 6,2]	[5,1; 8,9]
Veränderung zu Woche 96		
n	68	67
LSMean (SE)	4,1 ± 1,0	7,5 ± 1,0
95% KI	[2,2; 6,0]	[5,6; 9,4]
Quelle: CSR der Studie VX14-661-110		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-170: MMRM Analyse: FEV₁% relativ [%], adj. mittlere Änderung

Studie VX14-661-110		
Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108		
FEV ₁ % relativ [%], adj. mittlere Änderung	Stratum Placebo → TEZ/IVA N=80	Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA N=76
Baseline ^b		
n	80	76
MW (SD)	62,2 ± 14,7	62,4 ± 14,8
Veränderung zu Woche 15		
n	80	73
LSMean (SE)	8,0 ± 1,4	12,1 ± 1,5
95% KI	[5,1; 10,8]	[9,2; 15,0]
Veränderung zu Woche 24		
n	73	72
LSMean (SE)	9,3 ± 1,4	12,6 ± 1,5
95% KI	[5,1; 10,8]	[9,7; 15,5]
Veränderung zu Woche 48		
n	75	73
LSMean (SE)	9,9 ± 1,5	12,4 ± 1,6
95% KI	[6,9; 12,9]	[9,0; 15,5]
Veränderung zu Woche 72		
n	68	66
LSMean (SE)	7,9 ± 1,6	12,3 ± 1,6
95% KI	[4,7; 11,1]	[9,0; 15,5]
Veränderung zu Woche 96		
n	68	67
LSMean (SE)	7,9 ± 1,6	13,0 ± 1,6
95% KI	[4,7; 11,1]	[9,7; 16,2]
Quelle: CSR der Studie VX14-661-110		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-171: MMRM Analyse: BMI, adj. mittlere Änderung

Studie VX14-661-110		
Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108		
BMI, adj. mittlere Änderung	Stratum Placebo → TEZ/IVA N=81	Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA N=78
Baseline ^b		
n	80	76
MW (SD)	24,71 ± 5,83	24,49 ± 4,86
Veränderung zu Woche 8		
n	80	75
LSMean (SE)	0,46 ± 0,14	0,59 ± 0,14
95% KI	[0,19; 0,73]	[0,32; 0,87]
Veränderung zu Woche 24		
n	79	74
LSMean (SE)	0,62 ± 0,16	0,93 ± 0,17
95% KI	[0,30; 0,95]	[0,59; 1,26]
Veränderung zu Woche 48		
n	76	73
LSMean (SE)	0,65 ± 0,20	0,95 ± 0,20
95% KI	[0,26; 1,04]	[0,55; 1,35]
Veränderung zu Woche 72		
n	76	68
LSMean (SE)	0,87 ± 0,22	1,12 ± 0,23
95% KI	[0,43; 1,30]	[0,67; 1,56]
Veränderung zu Woche 96		
n	75	68
LSMean (SE)	1,07 ± 0,24	1,05 ± 0,25
95% KI	[0,59; 1,55]	[0,56; 1,55]
Quelle: CSR der Studie VX14-661-110		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-172: MMRM Analyse: CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Änderung

Studie VX14-661-110		
Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108		
CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Änderung	Stratum Placebo → TEZ/IVA N=81	Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA N=78
Baseline ^b		
n	80	76
MW (SD)	69,7 ± 19,1	70,2 ± 16,9
Veränderung zu Woche 15		
n	80	75
LSMean (SE)	9,3 ± 1,5	10,5 ± 1,6
95% KI	[6,2; 12,3]	[7,3; 13,6]
Veränderung zu Woche 24		
n	79	75
LSMean (SE)	9,5 ± 1,7	10,2 ± 1,7
95% KI	[6,1; 12,8]	[6,7; 13,6]
Veränderung zu Woche 48		
n	77	72
LSMean (SE)	10,5 ± 1,7	11,7 ± 1,8
95% KI	[7,1; 14,0]	[8,1; 15,2]
Veränderung zu Woche 72		
n	76	69
LSMean (SE)	9,0 ± 1,8	9,3 ± 1,9
95% KI	[5,4; 12,6]	[5,5; 13,1]
Veränderung zu Woche 96		
n	75	68
LSMean (SE)	10,3 ± 1,7	13,8 ± 1,7
95% KI	[7,0; 13,6]	[10,3; 17,2]
Quelle: CSR der Studie VX14-661-110		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Ergebnisse: Im Stratum der Patienten, die in Studie VX14-661-110 mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen, werden weitgehend vergleichbare Verbesserungen über 96 Wochen erkennbar, wie sie bereits bei Patienten bei Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 über 8 Wochen erreicht wurden. Dies gilt für die absolute und relative Änderung des FEV1%, für den BMI und für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Es zeigen sich sehr gut übereinstimmende Verbesserungen, wenn man – was hier adäquat ist – die reinen Vor-Nach-Änderungen bei TEZ/IVA-Behandlung betrachtet (und nicht die Placebo-adjustierten Effekte, da über einen weitergeführten Placebo-Arm aus Studie VX14-661-110 keine

Informationen gewonnen werden können). Dies legt nahe, dass bei den in Studie VX14-661-108 über 8 Wochen Behandlungsdauer beobachteten Verbesserungen unter TEZ/IVA bei diesen Parametern schon weitgehend ein „Maximaleffekt“ erreicht werden konnte, dass dieser Effekt anhält und, dass dieser auch reproduzierbar ist: bei längerer Behandlung stellt er sich auch im Stratum der Patienten, die am Ende der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten, weitgehend wieder ein, geht aber in der Größe nicht deutlich über diesen hinaus. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Verbesserungen, die während der ersten 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA zu beobachten sind, nachhaltig sind und über einen Zeitraum von mindestens 96 weiteren Wochen erhalten bleiben.

Hinsichtlich des Auftretens von pulmonalen Exazerbationen zeigen sich im Stratum der Patienten, die in Studie VX14-661-110 mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen eine niedrige Ereignisdichte (auf die Expositionsdauer bezogene Anzahl von Ereignissen), die bei der um ca. 12-fach höheren kumulativen Expositionsdauer in Studie VX14-661-110 im Vergleich zur Studie VX14-661-108 weiterhin sehr niedrig ist und mit der Ereignisdichte für Patienten unter TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 sehr gut vergleichbar ist. Dies bestätigt sich auch in der geschätzten Ereignisdichte für das fortgesetzte Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“, die noch einmal deutlich unter der in der Studie VX14-661-108 unter TEZ/IVA erreichten Ereignisraten/Jahr liegt.

Zur generellen Sicherheit/Verträglichkeit von TEZ/IVA im Ergebnis der finalen Analyse lässt sich interpretieren, dass keine Veränderungen am Verträglichkeitsprofil von TEZ/IVA im Vergleich zu den 8 Wochen Behandlungsdauer der RCT VX14-661-108 erkennbar wurden und dass sich die relativen Häufigkeiten des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht weiter verändern. Detaillierte Aussagen zur Sicherheit/Verträglichkeit lässt die Auswertung der Studie VX14-661-110 nicht zu, da diese nicht separat für die Patienten der hier relevanten Vorgänger-Studie angefertigt wurden, sondern akkumuliert über alle mit TEZ/IVA behandelten Patienten.

Insgesamt kann man erkennen, dass bei fortgeführter TEZ/IVA-Behandlung die in den ersten 8 Wochen bereits erreichten Verbesserungen (hinsichtlich Lungenfunktion (FEV₁%), BMI, Lebensqualität und pulmonale Exazerbationen) zumindest erhalten bleiben bzw. sich bei Behandlung über 96 Wochen sogar noch zusätzliche Verbesserungen zeigen (Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, BMI, Exazerbationen). Insgesamt ist jedoch der dominierende Eindruck, dass die wesentlichen und manifesten „Initialeffekte“ unter TEZ/IVA aus Studie VX14-661-108 bei dem Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet B schon nach 8 Wochen Behandlung erstaunlich stabil sind und sich auch für die Patienten, die erstmals mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen, erneut sehr schnell einstellen. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie – und dies folgt aus dargestellten Ergebnissen beider Behandlungs-Strata – lassen sehr gut das unterstützende Argument ableiten, dass es sich bei den in Studie VX14-661-108 gezeigten Behandlungseffekten unter TEZ/IVA keinesfalls etwa nur um „transiente Kurzzeiteffekte“ handelt, sondern dass diese Behandlungseffekte auch über einen längeren Zeitraum anhalten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.23.**

Es wurden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen durchgeführt.

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).

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX14-661-110	(67)	(68)	(69, 70)	-

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.

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-661-108). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen TEZ/IVA und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Für die *Roll-over-Studie* VX14-661-110, die u.a. Patienten der Studie VX14-661-108 einschloss, liegt nun die finale Auswertung vor. Auch wenn diese Studie als nicht vergleichende Extensionsstudie nicht geeignet ist, die interessierende Fragestellung zu beantworten, so zeigt sie dennoch die Nachhaltigkeit der unter TEZ/IVA beobachteten Effekte über einen Behandlungszeitraum von bis zu 96 Wochen und wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung unterstützend dargestellt.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von TEZ/IVA herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Der CFQ-R, welcher als spezielles Instrument zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird, ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3–6). Der Fragebogen SF-12 gilt ebenfalls als validiertes und generisches Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zVT BSC aus der dargestellten RCT VX14-661-108 und ist somit vom Evidenzgrad Ib. Weitere RCT konnten nicht identifiziert werden. Supportiv wurden unter „weitere Untersuchungen“ noch die Ergebnisse einer nicht vergleichenden Verlängerungsstudie dieser RCT dargestellt und diskutiert (VX14-661-110). Diese wird jedoch nicht direkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende AWG B:

Aufgrund der im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung einer chronischen Erkrankung regelhaft geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde die 8-Wochen-Studie VX14-661-108 im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze; Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476) durch den G-BA als zu kurz eingestuft. Aus diesem

Grund werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 berücksichtigt, in die Patienten eingeschlossen wurden, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, vom Evidenzlevel 1b, die einen direkten Vergleich zur BSC vorlegt, der für das Anwendungsgebiet B festgelegten zVT. Angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien, der gleichen Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, identischer Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte, sowie identischer Operationalisierungen der Endpunkte wird der festgestellte Zusatznutzen gegenüber BSC in der Population der Studie VX14-661-106 bei der Bewertung des Zusatznutzens für die Population der heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel berücksichtigt. Die Angemessenheit eines solchen Vorgehens wird im Abschnitt 4.4.2 dargelegt.

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.

Bevor die Ergebnisse zum Zusatznutzen aus den Anschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 zusammenfassend dargestellt werden, werden im Folgenden zusätzlich Ergebnisse aus der

Studie VX14-661-106 präsentiert. Auch wenn diese Studie CF Patienten mit einer anderen Mutation untersucht, so ist sie dennoch geeignet, die Bewertung des Zusatznutzens für die Population der heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel zu unterstützen. Vor dem Hintergrund, dass in beiden Populationen eine vergleichbare Pathophysiologie der Erkrankung vorliegt und dass die Studie VX14-661-106 einen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet B beinhaltet (TEZ/IVA vs BSC), wird der festgestellte beträchtliche Zusatznutzen in der Population der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del Mutation sind (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408, Beschluss vom 16. Mai 2019) in der Gesamtabwägung des Zusatznutzens für die heterozygoten Patienten berücksichtigt.

Ergebnisse weiterer für die Bewertung relevanter Studien

Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende AWG B

Im Rahmen der Ableitung des Zusatznutzens wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX14-661-106, in der Tezacaftor/Ivacaftor über 24 Wochen gegenüber BSC bei F508del homozygoten Patienten verglichen wurde, auf das vorliegende Anwendungsgebiet B, bei CF-Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (RF Mutation) haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T), diskutiert.

Die Argumentation zur unterstützenden Bewertung der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 orientiert sich am Vorgehen des Evidenztransfers von älteren hin zu pädiatrischen Populationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA können Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden (9).

Im Falle des vorliegenden Nutzendossiers betrifft dies, wie oben bereits genannt, CF-Patienten mit F508del-Mutation, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) bzw. heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben (Anwendungsgebiet B). Für eine Berücksichtigung der Ergebnisse analog eines Evidenztransfers wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Population in Anwendungsgebiet B unterstützend berücksichtigt werden kann.

Der Wirkmechanismus von Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor in CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation bzw. heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben, ist identisch.

Die CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet B weisen auf einem Allel die gleiche krankheitsverursachende F508del-Mutation im CFTR-Gen auf, wie Patienten in Anwendungsgebiet A.

Die genannte F508del-Mutation gehört zur Klasse II, bei der das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt gebildet wird und somit kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein in die Zellmembran gelangt (72). Durch diese F508del-Mutation kommt es zu:

- einer starken Reduktion der Anzahl an CFTR-Proteinen, die an die Zelloberfläche transportiert werden (73), und
- einer verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit der an die Zelloberfläche transportierten CFTR-Proteinkanäle (74, 75).

Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, weisen neben der F508del-Mutation auf dem ersten Allel eine CFTR-Mutation mit einer Restfunktion auf dem zweiten Allel auf (F508del/RF). Die von der Zulassung umfassten 14 RF-Mutationen P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T fallen in die Klassen II-VI, d.h. bei diesen Mutationen ist entweder die Prozessierung, die Öffnungswahrscheinlichkeit oder die Leitfähigkeit des Chloridionenkanals gestört bzw. es ist die Menge des CFTR-Proteins reduziert (76–78).

Der kausale Ansatz zur Behandlung sowohl von CF-Patienten mit homozygoter F508del Mutation wie auch von CF-Patienten mit heterozygoter F508del/RF Mutation basiert daher auf einem dualen Wirkprinzip aus einem CFTR-Korrektor und einem CFTR-Potentiator.

Tezacaftor wirkt in diesem Zusammenhang als selektiver CFTR-Korrektor, der an die erste membrandurchspannende Domäne (MSD-1, membrane spanning domain) des CFTR-Proteins bindet und die zelluläre Verarbeitung sowie den Transport von normalem CFTR-Protein, sowie diversen mutierten Formen (einschließlich der fehlerhaften F508del-CFTR-Proteine) korrigiert und dadurch die Anzahl der CFTR-Proteinkanäle an der Zelloberfläche erhöht (79) und auch die Faltung und Prozessierung von RF-Mutationen verbessert (80, 81). Insbesondere relevant ist hier, dass auch Verarbeitung/Transport von normalem CFTR-Protein, wie es bei den in Deutschland häufigen Splice-Mutationen 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T in reduzierter Menge gebildet wird (82), verbessert wird. Somit unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Tezacaftor über die verschiedenen Mutationen hinweg nicht.

Obwohl Tezacaftor die Anzahl der verfügbaren CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran erhöht, sind diese aufgrund der F508del-Mutation nicht vollumfänglich funktionsfähig. Daher wäre eine Monotherapie mit einem CFTR-Korrektor allein ineffektiv. Für eine umfassende Wirksamkeit muss daher die Funktion, der in der Zellmembran verfügbaren CFTR-Proteinkanäle durch einen CFTR-Potentiator verbessert werden (80).

Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran erhöht und die Funktionsfähigkeit verbessert (83, 84). Auch hier erhöht Ivacaftor die Öffnungswahrscheinlichkeit sowohl bei F508del- als auch bei normalem CFTR-Protein (83) bzw. bei den RF-Mutationen (79). Somit unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ivacaftor bei den verschiedenen Mutationen ebenfalls nicht.

Die Therapie mit der Wirkstoffkombination aus Tezacaftor und Ivacaftor setzt demzufolge bei Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation als auch Patienten mit einer heterozygoten F508del/RF Mutation direkt an der Ursache der Erkrankung an und wirkt in beiden Anwendungsgebieten A und B gleichermaßen, indem Anzahl und Funktion der CFTR-Kanäle erhöht werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tezacaftor/Ivacaftor-Kombinationstherapie wurde in zwei klinischen Phase 3 Studien für beide Patientengruppen bestätigt (85, 60).

Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tezacaftor/Ivacaftor kein Unterschied zwischen CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und mit einer der von der Zulassung umfassten 14 Restfunktions-Mutationen auf dem zweiten Allel zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Der natürliche Verlauf der CF ist bei Patienten mit homozygoter bzw. heterozygoter F508del-Mutation vergleichbar

Die CF ist eine genetisch bedingte, chronisch-progrediente Erkrankung, die durch Defekte im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Protein aufgrund von Mutationen im CFTR-Gen verursacht wird. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen. Bei CF kommt es unabhängig von der zugrunde liegenden Mutationsklasse zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe, wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane (86, 87).

Die Klassen I-III sind generell mit schwereren bzw. früheren, die Klassen IV-VI mit mildereren bzw. späteren Krankheitsmanifestationen assoziiert (72). Dennoch kann die Kategorisierung in die verschiedenen Mutationsklassen nicht prädiktiv für das klinische Ergebnis bei einzelnen Patienten verwendet werden. Das klinische Bild bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation ist individuell sehr unterschiedlich und kann sich abhängig vom Mutationstyp erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden (88, 89). Bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation werden die Symptome der Erkrankung und der Krankheitsverlauf maßgeblich durch die vorliegende RF-Mutationsvariante auf dem zweiten Allel determiniert und korrelieren vor allem mit dem Grad der mutationsbedingten

Verringerung des Chloridtransports (90, 91). So erfolgt die Krankheitsmanifestation bei Patienten, die mindestens eine RF-Mutation besitzen, häufig zwar später, dann jedoch nicht notwendigerweise weniger schwerwiegend als bei Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation (92).

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, steht die pulmonale Manifestation generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente pulmonale Insuffizienz hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (26); in den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (93). In einer Auswertung der *Cystic Fibrosis Foundation patient registry* von 2006 hatten Patienten, bei denen auf einem Allel eine Mutation vorlag, die den Klassen IV oder V zuzuordnen sind, ein medianes Überleben von 50 Jahren, während Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ein geringeres medianes vorhergesagtes Überleben von 37 Jahren aufweisen (94). Insgesamt haben CF-Patienten somit eine deutlich verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland, das bei heute geborenen Personen bei ca. 80 Jahren liegt.

Zusammenfassend ist der Krankheitsverlauf zwischen beiden Anwendungsgebieten vergleichbar, da die zugrunde liegende CF-Erkrankung durch ein vergleichbares, progressives Krankheitsbild gekennzeichnet ist und CF-Patienten in beiden Anwendungsgebieten vorzeitig versterben.

Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit können von Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, mit Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben, übertragen werden.

In der folgenden Tabelle sind zunächst die Baseline-Charakteristika der beiden Studienpopulationen dargestellt. Die Patienten in den Studien (Studien VX14-661-106 und VX14-661-108) sind im Wesentlichen vergleichbar. Insbesondere die für die beiden patientenrelevanten lungenbezogenen Parameter, FEV₁% sowie CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, sind die beiden Populationen sehr ähnlich. So beträgt der FEV₁% Mittelwert 61,8 im TEZ/IVA Arm vs. 62,1 im Placebo Arm (Studie VX14-661-108) bzw. 59,6 vs. 60,4 (Studie VX14-661-106). Für die CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ zeigt sich ein Mittelwert von 66,5 im TEZ/IVA Arm vs. 67,8 im Placebo Arm (Studie VX14-661-108) bzw. 70,1 vs. 69,9 (Studie VX14-661-106).

Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende AWG – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]

	Studie VX14-661-108		Studie VX14-661-106	
	Periode 1 TEZ/IVA N=83	Periode 1 Placebo N=80	TEZ/IVA N=248	Placebo N=256
Geschlecht, männlich	35 (42,2)	34 (42,5)	127 (51,2)	131 (51,2)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	35,6 ± 13,5	32,6 ± 13,9	26,9 ± 11,2	25,7 ± 9,5
≥ 18 Jahre [n (%)]	72 (86,7)	69 (86,3)	190 (76,6)	198 (77,3)
Abstammung, kaukasisch n (%)	80 (96,4)	77 (96,3)	245 (98,8)	254 (99,2)
Region, Nordamerika, n (%)	45 (54,2)	39 (48,8)	59 (23,8)	68 (26,6)
Region, Europa, n (%)	38 (45,8)	41 (51,3)	189 (76,2)	188 (73,4)
Art der Restfunktions-Mutation				
Klasse V	50 (60,2)	48 (60,0)	-	-
Klasse II bis IV	31 (39,8)	32 (40,0)		
Pankreasinsuffizienz bei Baseline	11 (13,3)	11 (13,8)	k.A.	k.A.
FEV ₁ %, Mittelwert ± SD [%]	61,8 ± 14,9	62,1 ± 14,0	59,6 ± 14,7	60,4 ± 15,7
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	23,61 ± 4,63	24,56 ± 5,04	20,96 (2,95)	21,12 (2,88)
CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, Mittelwert ± SD	66,5 ± 17,9	67,8 ± 17,5	70,1 (16,8)	69,9 (16,6)
Schweißchlorid-Konzentration, Mittelwert ± SD [mmol/l]	64,1 ± 28,9	70,7 ± 24,0	101,3 ± 10,9	100,5 ± 10,2
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie	26 (31,3)	23 (28,8)	136 (54,8)	160 (62,5)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie	74 (89,2)	71 (88,8)	221 (89,1)	234 (91,4)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie	43 (51,8)	39 (48,8)	126 (50,8)	133 (52,0)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie	50 (60,2)	45 (56,3)	139 (56,0)	162 (63,3)
Frühere Behandlung mit Azithromycin	32 (38,6)	38 (47,5)	135 (54,4)	141 (55,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening	52 (62,7)	48 (60,0)	185 (74,6)	182 (71,1)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der folgenden Tabelle 4-174 werden die Ergebnisse der Studien VX14-661-106 und VX14-661-108 zu patientenrelevanten Endpunkten gegenübergestellt. Erklärend ist hierzu anzumerken, dass für die Zeitpunkte/Auswertungsmethoden, für die keine Ergebnisse eingetragen wurden aus den verfügbaren Datenquellen der Studien keine Ergebnisse vorlagen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Gegenüberstellung der Resultate der Studien VX14-661-106 und VX14-661-108 zu patientenrelevanten Endpunkten im Zeitverlauf

Endpunkt	Studie VX14-661-106					Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p- Wert
Absolute Change From Baseline in ppFEV1 at Each Visit, MMRM Analysis - Full Analysis Set										
Baseline	247	MW (SD) 59,6 (14,7)	256	MW (SD) 60,4 (15,7)	-	161	MW (SD) 62,1 (14,7)	161	MW (SD) 62,2 (14,3)	-
Änderung zu Woche 4	231	3,4 (0,4)	248	-0,1 (0,4)	3,5 [2,5; 4,4] p<0,0001	154	6,1 (0,5)	157	-0,4 (0,5)	6,5 [5,2; 7,7] p<0,0001
Änderung zu Woche 8	234	3,1 (0,4)	247	-0,6 (0,4)	3,7 [2,7; 4,8] p<0,0001	156	6,6 (0,5)	153	-0,4 (0,5)	7,1 [5,7; 8,4] p<0,0001
Änderung zu Woche 24	226	3,5 (0,5)	237	-1,3 (0,5)	4,8 [3,6; 6,0] p<0,0001	-	-	-	-	-
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	159	6,4 (0,5)	160	-0,3 (0,5)	6,8 [5,6; 8,0] p< 0,0001
Änderung innerhalb von 24 Wochen	245	3,4 (0,3)	256	-0,6 (0,3)	4,0 [3,1; 4,8] p<0,0001	-	-	-	-	-
Pumonale Exazerbationen (jegliche)										
über 8 Wochen	-	-	-	-	-	161	11 (6,8)	161	19 (11,8)	RR: 0,58 [0,29;1,16] p=0,1220 HR: 0,54 [0,26; 1,15] p=0,110
innerhalb von 24 Wochen	248	62 (25,0)	256	88 (34,4)	RR: 0,73 [0,55;0,96] p=0,023 HR: 0,64 [0,46; 0,88] p=0,007	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie VX14-661-106					Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p- Wert
Geschätzte Exazerbationsrate / Jahr	248	0,64	256	0,99	RR: 0,65 [0,48; 0,88] p=0,0054	161	0,34	161	0,63	RR: 0,54 [0,26; 1,13] p=0,1031
Pumonale Exazerbationen (mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe)										
innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	161	4 (2,5)	161	9 (5,6)	RR: 0,43 [0,14; 1,37] p=0,1536 HR: 0,41 [0,12; 1,34] p=0,138
innerhalb von 24 Wochen	248	32 (12,9)	256	54 (21,1)	RR: 0,53 [0,34;0,82] p=0,042 HR: 0,55 [0,36; 0,86] p=0,008	-	-	-	-	-
Pumonale Exazerbationen die eine Hospitalisierung erforderlich machten										
innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	161	3 (1,9)	161	19 (11,8)	RR: 0,6 [0,2; 2,5] p=0,4849 HR: 0,58 [0,14; 2,44] p=0,455
innerhalb von 24 Wochen	248	22 (8,9)	256	28 (10,9)	RR: 0,78 [0,44;1,36] p=0,3801 HR: 0,78 [0,45; 1,37] p=0,388	-	-	-	-	-
Absolute Veränderung in der Respiratorischen Domäne des CFQ-R, MMRM Analysis - Full Analysis Set										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie VX14-661-106					Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p- Wert
Baseline	248	MW (SD) 70,1 (16,8)	256	MW (SD) 69,9 (16,6)		161	MW (SD) 68,2 (17,5)	161	MW (SD) 68,7 (18,3)	-
Änderung zu Woche 4	243	5,6 (1,0)	254	1,0 (0,9)	4,6 [2,1; 7,0] p=0,0004	-	-	-	-	-
Änderung zu Woche 8	170	5,4 (1,1)	166	-1,6 (1,1)	7,0 [3,9; 10,0] p<0,0001	-	-	-	-	-
Änderung zu Woche 12	241	4,7 (1,0)	252	-0,3 (1,0)	5,0 [2,4; 7,6] p=0,0002	-	-	-	-	-
Änderung zu Woche 24	237	5,5 (1,0)	244	0,1 (1,0)	5,4 [2,8; 7,9] p<0,0001	-	-	-	-	-
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	161	9,9 (1,0)	160	-0,9 (1,0)	10,8 [8,3; 13,3] p<0,0001
Änderung innerhalb von 24 Wochen	246	5,0 (0,8)	256	-0,1 (0,8)	5,1 [3,2; 7,0] p<0,0001	-	-	-	-	-
Absolute Veränderung in der Respiratorischen Domäne des CFQ-R, Responderanalyse - Full Analysis Set										
Baseline	248	MW (SD) 70,1 (16,8)	256	MW (SD) 69,9 (16,6)		161	MW (SD) 68,2 (17,5)	161	MW (SD) 68,7 (18,3)	
Änderung zu Woche 4	243	140 (57,6)	254	97/254 (38,2)	OR: 2,61 [1,77; 3,87] p<0,0001	-	-	-	-	-
Änderung zu Woche 8	170	88 (51,8)	166	58 (34,9)	OR: 2,46 [1,53; 3,94] p=0,0002	161	111 (68,9)	161	56 (34,8)	OR: 7,12 [3,13;16,19] p<0,0001
Änderung zu Woche 12	241	118 (49,0)	252	92 (36,1)	OR: 1,89 [1,28; 2,79] p=0,0015	-	-	-	-	-
Änderung zu Woche 24	237	121 (51,1)	244	87 (35,7)	OR: 2,17 [1,47; 3,20] p<0,0001	-	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie VX14-661-106						Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p- Wert	
Absolute Veränderung im CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, MMRM Analysis - Full Analysis Set											
Baseline	248	77,6 (20,9)	256	78,2 (21,7)		161	73,3 (22,31)	161	70,2(23,0)		
Änderung zu Woche 4	243	3,8 (0,9)	255	-0,3 (0,9)	4,2 [1,8; 6,6] p=0,0007						
Änderung zu Woche 8	170	3,3 (1,1)	166	-1,3 (1,1)	4,6 [1,7; 7,6] p=0,0021	-	-	-	-	-	
Änderung zu Woche 24	237	2,2 (1,0)	244	-0,7 (1,0)	2,9 [0,3; 5,6] p=0,0311	-	-	-	-	-	
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	161	4,0 (1,0)	160	-3,1 (1,1)	6,76 [4,01;9,50] p=0,0005	
Änderung innerhalb von 24 Wochen					3,85 [1,88; 5,82]; p=0,0001	-	-	-	-	-	
Absolute Veränderung im CFQ-R: Vitalität, MMRM Analysis - Full Analysis Set											
Baseline	225	64,6 (18,6)	232	62,2 (17,9)		155	60,5 (177)	156	59,2 (19,9)		
Änderung zu Woche 4	221	4,2 (1,1)	230	1,6 (1,1)	2,6 [-0,1; 5,4] p=0,0566						
Änderung zu Woche 8	156	3,3 (1,4)	150	-0,8 (1,4)	4,1 [0,6; 7,6] p=0,0211						
Änderung zu Woche 24	214	1,2 (1,2)	218	-0,6 (1,2)	1,7 [-1,3; 4,7] p=0,2611						
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	155	5,5 (1,1)	155	-2,8 (1,1)	8,3 [5,6; 10,9] p<0,0001	
Änderung innerhalb von 24 Wochen	214	-0,6 (18,4)	218	-1,2 (15,9)	2,30 [0,10; 4,49] p=0,0401	-	-	-	-	-	
Absolute Veränderung im CFQ-R: Gesundheitswahrnehmung, MMRM Analysis - Full Analysis Set											
Baseline	225	64,3 (21,4)	232	64,9 (20,3)		155	65,9 (20,6)	156	63,9 (21,4)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie VX14-661-106						Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p- Wert	
Änderung zu Woche 4	221	4,0 (1,0)	230	0,7 (1,0)	3,3 [0,8; 5,8] p=0,0089	-	-	-	-	-	
Änderung zu Woche 8	156	2,8 (1,2)	150	-1,2 (1,2)	4,1 [1,1; 7,1] p=0,0080	-	-	-	-	-	
Änderung zu Woche 24	214	3,2 (1,2)	218	-0,7 (1,2)	4,0 [1,0; 6,9] p=0,0079	-	-	-	-	-	
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	148	6,2 (1,0)	156	-3,0 (1,0)	9,2 [6,7, 11,7] p<0,0001	
Änderung innerhalb von 24 Wochen	214	1,8 (15,7)	218	-2,60 (17,4)	3,20 [1,15; 5,24] p=0,0022	-	-	-	-	-	
Absolute Änderung im SF-12 PCS (Körperlicher Komponenten-Score)											
Baseline	248	50,9 (6,6)	256	51,9 (6,5)	-	160	50,0 (7,78)	159	49,6 (7,21)	-	
Änderung innerhalb von 8 Wochen	-	-	-	-	-	160	1,21 (6,49)	158	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47;3,33] p<0,0001	
Änderung über 24 Wochen	234	0,8 (5,8)	239	-0,7 (5,7)	1,5 [0,46;2,54] p=0,005	-	-	-	-	-	
Sicherheit / Verträglichkeit											
Gesamtrate UE	251	222 (88,45)	258	242 (93,80)	RR: 0,94 [0,89; 0,996] p=0,0350	162	111 (68,52)	162	122 (75,31)	RR: 0,91 [0,81; 1,02] p=0,0923	
Gesamtrate SUE	251	14 (5,58)	258	26 (10,08)	RR: 0,55 [0,30; 1,04] p=0,0640	162	4 (2,47)	162	9 (5,56)	RR: 0,44 [0,14; 1,42] p= 0,1692	
Gesamtrate schwere UE	251	13 (5,18)	258	17 (6,59)	RR: 0,79 [0,39, 1,58] p=0,5008	162	2 (1,23)	162	8 (4,94)	RR: 0,25 [0,05; 1,17] p=0,0776	
Therapieabbrüche	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	RR: 0,90 [0,33;2,44] p=0,835	162	0 (0,0)	162	1 (0,006)	nicht berechnet	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie VX14-661-106					Studie VX14-661-108				
	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA	TEZ/IVA		PLA		Vergleich TEZ/IVA vs PLA
	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert	N	LS-Mean (SD)	N	LS-Mean (SD)	Differenz der LS-Means [95%-KI] p-Wert
AESI: Transaminase	251	10 (3,98)	258	15 (5,81)	RR: 0,69 [0,31; 1,50] p=0,3429	162	4 (2,5)	162	2 (1,2)	RR: 2,00 [0,37;10,85] p=0,420
AESI: Resp. Symptome	251	26 (10,36)	258	31 (12,02)	RR: 0,86 [0,53; 1,41] p=0,5540	162	11 (6,8)	162	16 (9,9)	RR: 0,68 [0,33;1,39] p=0,289
AESI: Respir. Ereignisse	251	33 (13,15)	258	41 (15,89)	RR: 0,83 [0,541; 1,2644] p=0,3811	162	14 (8,6)	162	22 (13,6)	RR: 0,63 [0,34;1,17] p=0,141
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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 und 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Die Gegenüberstellung der Effekte aus den Studien VX14-661-106 und VX14-661-108 auf Endpunktebene demonstriert die Ähnlichkeit der Effekte und Effektstärken. Die Effekte aus der Studie VX14-661-108 sind in der Regel größer, als die der Studie VX14-661-106. Dies trifft sowohl dann zu, wenn man die Effekte zum selben Zeitpunkt vergleicht, also nach 8 Wochen Beobachtungsdauer, als auch dann, wenn man den Effekt aus Studie VX14-661-108 nach einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen mit dem aus Studie VX14-661-106 nach 24 Wochen vergleicht. Für die Änderung des FEV1% liegt die Mittelwertdifferenz in Studie VX14-661-108 innerhalb von 8 Wochen bei 6,8 [5,6; 8,0]; $p < 0,0001$. In Studie VX14-661-106 ist der Gruppenunterschied gegenüber BSC innerhalb von 24 Wochen zwar geringer, jedoch ebenfalls signifikant 4,0 [3,1; 4,8]; $p < 0,0001$. Die Reduktion der auf ein Jahr hochgerechneten Exazerbationsrate mit TEZ/IVA gegenüber BSC war mit 0,54 [0,26; 1,13] bzw. RR: 0,65 [0,48; 0,88] in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-106 vergleichbar. Für die Änderung der Score-Werte der respiratorischen Domäne des CFQ-R zeigten sich signifikante Effekte für TEZ/IVA im Vergleich zu BSC, die nach 8 Wochen in Studie VX14-661-108 stärker ausgeprägt waren (10,8 [8,3; 13,3]; $p < 0,0001$) als nach 24 Wochen in Studie VX14-661-106 (5,1 [3,2; 7,0]; $p < 0,0001$).

In der Zusammenschau der Gegenüberstellung der Ergebnisse der pivotalen Studien, sowie der in der Roll-over Studie VX14-661-110 gezeigten Nachhaltigkeit der Effekte aus der Studie VX14-661-108 ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 auf das Anwendungsgebiet B möglich. Die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene folgt daher der Ableitung des Zusatznutzens aus der ersten Bewertung von TEZ/IVA durch den G-BA, der dieser Kombination auf der Basis der Studie VX14-661-106 einen beträchtlichen Zusatznutzen zusprach (11).

Fazit

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Kriterien 1 bis 3 der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in Anwendungsgebiet A und B erfüllt sind. Die Ergebnisse beider Populationen (Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und RF-Mutation auf dem zweiten Allel (Anwendungsgebiet B) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor, die im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet B zudem numerisch größer sind, als im Anwendungsgebiet A. Somit können die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 für die Population in Anwendungsgebiet A auf die Population in Anwendungsgebiet B übertragen und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen aus Studie VX14-661-108 zusammengefasst.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-175: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus Studie VX14-661-108 pro Endpunkt

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität bis Woche 8	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001 männlich adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001 weiblich adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001 FEV ₁ % < 70% adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001 FEV ₁ % ≥ 70% adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8		
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [%]	adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001 männlich adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001 weiblich adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [kg/m ²]	< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005 ≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]	adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001 Klasse V adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001 Klassen II bis IV adj. mittl. Änd.: -16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen		
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154 Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455 Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R		-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score \geq 4 Punkte Verbesserung)	adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472 < 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001 \geq 18 Jahre RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Gewichtsprobleme	FEV ₁ % < 40% Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023 FEV ₁ % \geq 40% Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251 Klasse V Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003 Klassen II bis IV Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694 Azithromycin=nein Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843 Azithromycin=ja Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	- Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome	Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 Körperliches Wohlbefinden	FEV ₁ % < 70% Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001 FEV ₁ % ≥ 70% Azithromycin=nein Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385 Azithromycin=ja Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028 P. aerug.=negativ Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124 P. aerug.=positiv Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vitalität	FEV ₁ % < 70%	Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001
	FEV ₁ % ≥ 70%	Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016
	P. aerug. =negativ P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067 Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001
Gefühlslage	Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809
	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002
Soziale Einschränkungen	FEV ₁ % < 40%	Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324
	FEV ₁ % ≥ 40%	Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003
Körperbild	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Essstörungen	FEV ₁ % < 40% Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891 FEV ₁ % ≥ 40% Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596 Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012 Kochsalzlösung=ja Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung	< 18 Jahre Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834 ≥ 18 Jahre Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001 Antibiotika=nein Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001 Antibiotika=ja Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	< 18 Jahre Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213 ≥ 18 Jahre Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001 Kochsalzlösung=nein Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083 Kochsalzlösung =ja Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8	Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,91 [0,81;1,02], p=0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,44 [0,14;1,42], p=0,169	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen der CF) bis Woche 8	RR: 0,25 [0,054; 1,17]; p=0,078	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	männlich	-
	weiblich	RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen -Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (ohne infektiöse Exazerbationen der CF)	RR: 1,03 [0,71; 1,50]; =0,8670	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen	RR: 0,59 [0,34; 1,04]; p=0,066	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes	RR: 1,20 [0,51; 2,81]; p=0,680	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen	RR: 1,49 [0,54; 4,10]; p=0,442	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	RR: 1,73 [0,60; 5,02]; p=0,311	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 1,50 [0,43; 5,24]; p=0,524	Zusatznutzen nicht belegt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen in Tabelle 4-175 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie VX14-661-108 keine Ereignisse auf. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.2.5.2 und 4.5.4). Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert (3–6, 8).

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% zu Woche 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV₁% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies spiegelt sich auch in einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik wider (CFQ-R Domäne „Atmungssystem“).

Die Änderung des FEV₁ bezogen auf den Wert zu Studienbeginn zeigt weiterhin, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA nicht nur das Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden kann, sondern dass sich die Lungenfunktion im Mittel verbessert. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV₁% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV₁% < 70 % vs. ≥ 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV₁% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die mittleren relativen Veränderungen der FEV₁% (mit reichlich 11 % Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo, die statistisch signifikant ist) bestätigen das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 2,7 und 7) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA.

Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt. Dies ist durch das mit dem Schwellenwert von 3 % verbundene Ausmaß der Verbesserung begründet. Für die beiden höheren Schwellenwerte von 5 % und 10 % handelt es sich angesichts des Ausmaßes des belegten Effektes jedoch um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Responderanalysen machen deutlich, welches Ausmaß der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion (für die Patienten, also auf Individualebene) besitzt und dass er außerdem auf Gruppenebene klinische Relevanz besitzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 bis zu 96 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der absoluten Veränderung des FEV₁% von 4,1 % erreicht haben, was in der Effektrichtung mit der RCT VX14-661-108 übereinstimmt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) konnte in der Gesamtschau gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA versus Placebo bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie VX14-661-108 ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um $0,16 \text{ kg/m}^2$ unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da sich die Ergebnisse in beiden Subgruppen von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von $0,82 \text{ kg/m}^2$ vor, die statistisch signifikant ist. In der Subgruppe der älteren Patienten liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist. Dieser positive Effekt beim BMI hat weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für bis zu 96 Wochen mit TEZ/IVA weiterbehandelten Patienten verbessert sich der BMI um weitere $1,05 \text{ kg/m}^2$ (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 96 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden ($1,07 \text{ kg/m}^2$) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis bezüglich der Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA seinem Ausmaß nach als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit als beträchtlicher Zusatznutzen für TEZ/IVA eingestuft. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration soll supportiv interpretiert werden und nicht als eine eigenständige Komponente der Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die gezeigte statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (versus Placebo) belegt, dass das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA auch bei den Patienten der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet B funktioniert. Folgerichtig werden in mehreren Aspekten des Zusatznutzens (Morbidität, Lebensqualität) Verbesserungen unter TEZ/IVA nachgewiesen, die ihrerseits einen patientenrelevanten Zusatznutzen begründen.

Von den 12 untersuchten Subgruppenfaktoren ergab sich der Faktor „Typ der RF-Mutation“ als Beleg für Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren jedoch bei unterschiedlicher numerischer Stärke beide jeweils statistisch signifikant zugunsten von

TEZ/IVA und können insgesamt als gleichgerichtet interpretiert werden. Von daher gilt der supportive Beleg auf die Senkung der Schweißchlorid-Konzentration für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 8 Wochen sowie Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit aggressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel in der Therapie der CF.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien. Trotz sowohl eines sehr konsistenten numerischen Trends im Sinne einer geringeren Anzahl von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo als auch einer längeren Zeit bis zu deren Auftreten (in jeweils allen drei Kategorien) erreichen diese Trends keine statistische Signifikanz.

Die fehlende statistische Signifikanz ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl zuzuschreiben. Darüber hinaus war die Studie nicht gepowert, um Unterschiede in diesem Endpunkt zu zeigen (im Gegensatz zur Studie VX14-661-106). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-110, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 96 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Symptomatik, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergibt sich eine bedeutsame mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA versus BSC um 10,8 Punkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Bezüglich der mittleren Veränderung ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) ergab sich ein

geringerer numerischer Trend zu einer Verbesserung unter TEZ/IVA, der keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich eine sehr ausgeprägte statistisch signifikante mittlere Verbesserung von 12,3 Punkten. Diese Effektmodifikation ist vom Krankheitsverlauf auch plausibel, da die (zudem deutlich kleinere Subgruppe der) jüngeren Patienten ihre Lebensqualität zu Baseline bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ mit im Mittel ca. 81 von 100 möglichen Punkten um ca. 15 Punkte deutlich positiver einschätzten als die älteren Patienten. Dies entspricht der bei den Patienten im Anwendungsgebiet B bis zu einem Alter von 18 Jahren auch geringeren Einschränkung bezüglich der Lungenfunktion. Durch die hohe Einschätzung der Lebensqualität bei Baseline ergibt sich für die jüngeren Patienten bereits eine deutlich geringere Chance zur Verbesserung – unabhängig von der Behandlung. Insofern – und unter dem Aspekt der Langzeitbehandlung für die Patienten im Indikationsgebiet – ist gerade durch den besonders ausgeprägten Effekt bei den älteren Patienten der zu erwartende Zusatznutzen als sehr relevant einzustufen.

Zusätzlich ist die dazugehörige Responderanalyse bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (es traten keine Belege für Effektmodifikation auf). Damit ist belegt, dass die beschriebene mittlere Veränderung auch für das Gesamtkollektiv klinisch relevant ist. Die Ergebnisse zur Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R belegen auf sehr eindrucksvolle Weise, dass die bereits diskutierten deutlichen Verbesserungen bezüglich der Lungenfunktion (gemessen mittels der FEV₁%) vom Patienten wahrgenommen werden.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 96 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 96 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 10,3 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv, konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Symptom-Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In der Symptom-Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor. Das Ausmaß, beurteilt über Hedges' g, war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der neun Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R liegen deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA im Vergleich zur zVT BSC vor. Diese traten bezüglich „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ auf. In allen anderen Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R lagen entweder numerische Verbesserungen unter TEZ/IVA vor, die nicht statistisch signifikant wurden bzw. waren statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von TEZ/IVA hinsichtlich der Relevanzschwelle (Hedges' g) klein, so dass eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen vier genannten Domänen mit statistisch signifikanten positiven Veränderungen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“), die auch klinisch relevant waren (beurteilt über das Hedges' g der Effekte), traten Belege für Effektmodifikationen auf. Diese können nicht durchgängig als gleichgerichtet eingestuft werden, weshalb eine Beurteilung für keine der vier Domänen auf dem Niveau der Gesamtstudie möglich ist.

Bei der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen Belege für Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat für die Subgruppen der Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 % und bei vorhergegangener Einnahme von Azithromycin auf, sowie bei Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen war zumindest ein positiver Trend zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen, jedoch waren numerisch positive Effekte entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Bei der Domäne „Vitalität“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „FEV₁% bei Baseline“, „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor. Es lagen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die folgenden Subgruppen vor: Patienten mit einer Baseline-FEV₁% von < 70 %, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von Antibiotika, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Vitalität“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen waren numerisch positive Effekte zugunsten von TEZ/IVA entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ vor. Hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ kann von einer Gleichgerichtetheit der positiven Veränderungen zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo ausgegangen werden. Hinsichtlich der anderen Subgruppenfaktoren ist festzustellen, dass der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren Charakteristika darauf hindeuten, dass bei ihnen die Erkrankung bereits fortgeschrittener ist bzw. Faktoren vorlagen, die im Vorfeld der Studie bereits zu einem höheren Bedarf an Komponenten der BSC geführt hatten). Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer von 8 Wochen dazu geführt haben, dass tatsächlich die ausgeprägteren Behandlungseffekte unter TEZ/IVA in der vorliegenden RCT VX14-661-108 zunächst nur für diese „schwereren Patienten“ nachweisbar waren, wobei deren kleinerer Stichprobenumfang dazu geführt haben könnte, dass statistische Signifikanzen nicht erreicht wurden..

In der Gesamtschau liegen auch für vier Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“). Diese Domänen –

im Zusammenhang mit der bereits gesondert dargestellten Domäne „Atmungssystem“, für die ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für TEZ/IVA versus Placebo festgestellt werden konnte, zeigen ein konsistentes Bild, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA das Gesamtbefinden des Patienten, vermittelt primär über die verbesserte Lungenfunktion, positiv beeinflusst werden konnte. Dies spiegelt sich in dieser konsistenten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eindrücklich wider.

Lebensqualität: Veränderung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den körperlichen Komponenten-Score eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante (beurteilt über Hedges' g) Verbesserung unter TEZ/IVA versus BSC. Es lagen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann. Hinsichtlich einer vorhergegangenen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten auftrat, die bereits hypertone Kochsalzlösung inhaliert hatten. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (keine vorhergegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) lag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

Lebensqualität: Veränderung im mentalen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den mentalen Komponenten-Score eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Diese erreichte bei Beurteilung mittels Hedges' g eine geringe klinische Relevanz, die in dieser Größenordnung noch nicht zu einem Hinweis eines Zusatznutzens Anlass gibt. Belege auf Effektmodifikation traten für diesen Endpunkt nicht auf.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten) liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Das bedeutet, dass sich die Ereignishäufigkeiten für diese Kategorien unerwünschter Ereignisse zwischen TEZ/IVA nicht auffällig gegenüber BSC unterscheiden und damit eine ausgezeichnete Sicherheit/Verträglichkeit des hier zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (Placebo + BSC) festzustellen ist.

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anzahl der Patienten mit Atemwegs-Symptomen

Zu dieser Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als solche im Studienprotokoll vorab geplant war, traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf, wobei die Häufigkeit unter TEZ/IVA vom Trend geringer ausfiel als unter Placebo, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Hinsichtlich des Geschlechts ist festzustellen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu weniger unerwünschten Atemwegs-Symptomen unter TEZ/IVA für die Subgruppen der männlichen Patienten auftrat (relatives Risiko = 0,2). Für diese Subgruppe wird somit eine relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegenden bzw. (zumindest nicht durchgängig) als schwer zu bezeichnenden Symptomen erreicht. Diese rechtfertigt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der alternativen Subgruppe (weibliche Patienten) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass dafür kein Zusatznutzen als belegt betrachtet werden kann.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (im Zusammenhang auch mit der Mortalität stehend), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), sowie einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet B. Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

Bei einigen Dimensionen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich geprüfter Subgruppenfaktoren vor, die aber, primär hinsichtlich mehrerer Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezüglich der Subgruppen eher gleichgerichtet auftraten. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen geringeren Nutzen gegenüber.

Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Anwendungsgebietes A (Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) auf das Anwendungsgebiet B dargelegt. Die Ergebnisse der pathophysiologisch ähnlichen Populationen zeigen gleichgerichtete Effekte (gegen die identische zVT BSC), somit kann die Evidenz des

Anwendungsgebietes A ebenfalls unterstützend für das hier diskutierte Anwendungsgebiet B zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammengenommen ergibt sich für **Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** auf Grundlage der Studie VX14-661-108, sowie unter ergänzender Berücksichtigung der Verlängerungsstudie VX14-661-110 und der Studie VX14-661-106 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* **für das gesamte Anwendungsgebiet B ein beträchtlicher Zusatznutzen.**

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von TEZ/IVA bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 96 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von TEZ/IVA gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Der G-BA hat für TEZ/IVA in der Nutzenbewertung als Arzneimittel für seltene Leiden (*orphan drug designation*) einen geringen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B festgestellt (10).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 95 % der in der Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Einzelstudie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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 4-176: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF, die heterozygot hinsichtlich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen (Anwendungsgebiet B)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt, da direkt vergleichende Evidenz vorhanden ist.

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.

Zusätzlich zu der eingeschlossenen RCT werden die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie mit TEZ/IVA dargestellt (VX14-661-110). Dies ist damit begründet, dass diese Studie im Zulassungsverfahren ebenfalls eine Rolle spielte und wegen der verlängerten Weiterbehandlung bzw. Umstellung auf TEZ/IVA-Behandlung zusätzliche Indizien über Langzeiteffekte dargestellt werden können. Bei der Studie VX14-661-110 handelt es sich um eine Langzeit-Follow-Up Studie, in welche u.a. Patienten der RCT VX14-661-108 eingeschlossen und bis zu 96 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelt wurden. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analysen zu Woche 96 der Subgruppe der Patienten, die zuvor an der Studie VX14-661-108 teilgenommen hatten, berichtet. Diese sollen unterstützend zur vorgelegten Evidenz aus RCT die gesamte Datenlage abrunden; die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

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.

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.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (95). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien praktisch nicht realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (96) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-6).

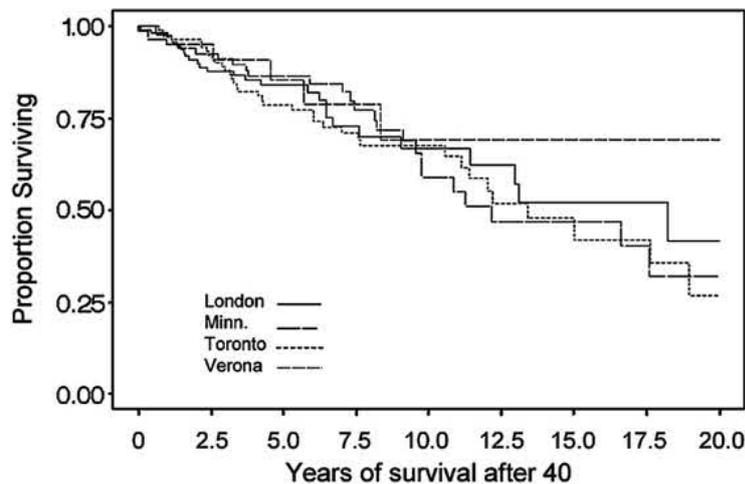


Abbildung 4-6: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an hF508del-Patienten schwankte zwischen 47 % (London), 45 % (Minneapolis), 26 % (Toronto) und 9 % (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Tezacaftor/Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6 % pro Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von

Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich (97). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert (14). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (98). Ebenso wird FEV_1 in internationalen *Health Technology Assessment*-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen (99). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert ($FEV_1\%$) (14).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde $FEV_1\%$ als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert (100). Abbildung 4-7 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$.

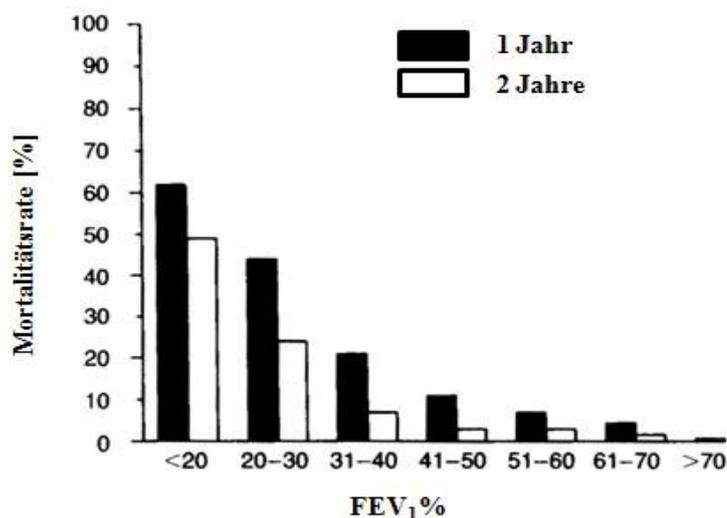


Abbildung 4-7: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen $FEV_1\%$ und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des $FEV_1\%$ betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], $p < 0,001$). Bei einem $FEV_1 < 30\%$ des

erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (100). Eine weitere Untersuchung (101) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 ($p < 0,001$) für eine Zunahme von 1% des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,8.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (102).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter etwa das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (26). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere Untersuchungen (103, 104) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wider. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (14). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex im Jahr 2012 an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (8).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. European Medicines Agency 2017. Public summary of opinion on orphan designation - 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide (Tezacaftor) and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23_en.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Niederschrift (finale Fassung) des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (2020-B-009).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. 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 - Ivacaftor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. 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 – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2018. 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 – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CRTR-Gen sind). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf abgerufen am: 23.01.2020.

7. Ware J, Kosinski M, Keller SD 1996. A 12-item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*; 34:220–33.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme [Data on File.] 2012 2012.
9. European Medicines Agency 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf abgerufen am: 20.04.2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. 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 – Tezacaftor/Ivacaftor, vom 16. Mai 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. 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 – Tezacaftor/Ivacaftor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_BAnz.pdf abgerufen am: 09.12.2019.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Symkevi®).
13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451–5.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2009. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf abgerufen am: 10.01.2020.
15. Boer K de, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A et al. 2011. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*; 66(8):680–5.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. 2005. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 26(2):319–38.
17. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris, B. G., Jr. 1993. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol*; 15(2):75–88.

18. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ et al. 2001. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*; 56(10):746–50.
19. Sheppard MN, Nicholson AG 2002. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*; 8(1):50–9.
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Group 2013. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf abgerufen am: 10.01.2020.
21. Bhatt JM 2013. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 22(129):205–16.
22. Goss CH, Burns JL 2007. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*; 62(4):360–7.
23. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ et al. 2013. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PloS one*; 8(4):e62917.
24. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD 2010. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*; 45(6):569–77.
25. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Molken MR 2010. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*; 5:435–44.
26. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC 2001. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*; 153(4):345–52.
27. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW et al. 1994. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *The New England journal of medicine*; 331(10):637–42.
28. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB 2008. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 178(9):921–8.
29. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC 2009. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*; 44(8):784–92.

30. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS 2007. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*; 132(1):231–7.
31. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM 2009. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 8(2):91–6.
32. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G 2014. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occupational medicine (Oxford, England)*; 64(2):87–94.
33. Quittner AL 1998. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*; 4(6):326–31.
34. Goss CH, Quittner AL 2007. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 4(4):378–86.
35. Quittner AL, Modi A, Cruz I 2008. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatric respiratory reviews*; 9(3):220–32.
36. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K et al. 2014. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*; 14:26.
37. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ 2013. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Revista portuguesa de pneumologia*; 19(1):1–6.
38. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB et al. 2009. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest*; 135(5):1223–32.
39. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D 2009. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health and quality of life outcomes*; 7:97.
40. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M et al. 2011. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiotherapy theory and practice*; 27(8):548–56.
41. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB 2009. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *Chest*; 135(6):1610–8.
42. Modi AC, Quittner AL 2003. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric psychology*; 28(8):535–45.

43. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M 2005. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*; 128(4):2347–54.
44. Ware JE 2004. SF-36 Health Survey Update. In: Maruish ME, editor. *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*. Mahwah (NJ): Lawrence Earlbaum. *Med Care*:693–718.
45. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE et al. 1998. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol*; 51(11):1171–8.
46. Kontodimopoulos N, Pappa E, Niakas D, Tountas Y 2007. Validity of SF-12 summary scores in a Greek general population. *Health and quality of life outcomes*; 5:55.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017* 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
48. Clinicaltrials.gov 2018. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392234> abgerufen am: 02.04.2020.
49. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older: 2014-004788-18 / VX14-661-108. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18.
50. ICTRP 2015. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392234> abgerufen am: 08.06.2019.
51. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor (Kalydeco), Modul 4B, Stand: 27.08.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3260/2019-08-27_Modul4B_Ivacaftor.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung Wirkstoff Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, heterozygot), 28.11.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3269/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor-D-477.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre,

- F508delMutation, heterozygot) – Addendum zum Auftrag A19-71, 30.01.2020.
Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3415/2020-02-20_Addendum-IQWiG_Ivacaftor_D-477.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
54. Vertex Pharmaceuticals Ltd. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi), Modul 4B, Stand: 02.11.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02_Modul4B_Tezacaftor_Ivacaftor.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Nutzenbewertung Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor-AWG B, 01.03.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-B.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor (AWG A & B). 25. April 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2970/2019_05_16_Amendment-GBA_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
57. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivacaftor (Kalydeco). Modul 4B. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2811/2018-11-02_Modul4B_Ivacaftor.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Nutzenbewertung Wirkstoff Ivacaftor plus Tezacaftor/Ivacaftor-AWG B, 01.03.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2813/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG_D-417_Teil-B.pdf abgerufen am: 01.04.2020.
59. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2017. Clinical Study Report. Study VX14-661-108. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years of Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CRTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function. 09.06.2017. Version 1.0.
60. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*; 377(21):2024–35.
61. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. 2017. Supplement to: Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *The New England journal of medicine*; 377(21):2024–35.
62. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2019. Disposition of patients in study VX14-661-108.
63. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2020. Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 zur Dossiererstellung.
64. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2018. Responses to Day 120 List of Questions. Symkevi (tezacaftor/ivacaftor). Question 181.

65. European Medicines Agency 2018. CHMP assessment report. Symkevi. 26.07.2018.
66. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB 1999. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*; 159(1):179–87.
67. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report. Study VX14-661-110. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation.
68. Clinicaltrials.gov 2020. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914> abgerufen am: 01.04.2020.
69. Flume P, Lekstrom-Himes J, Fischer Biner R, Simard C, Downey DG, Zhou H et al. 2018. A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) therapy: interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients homozygous for F508del-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*; 17(Suppl 3):S64-S65.
70. Smith D, Flume P, Lekstrom-Himes J, Fischer Biner R, Simard C, Downey D et al. 2019. Phase 3 interim analysis: Tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in patients homozygous for F508delcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Respirology*; 24:30.
71. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2018. Interimsanalyse 2 der Studie VX14-661-110.
72. Elborn JS 2016. Cystic fibrosis. *Lancet*; 388(10059):2519–31.
73. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Dott K, Dreyer D et al. 1991. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature*; 354(6354):526–8.
74. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. 2011. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 108(46):18843–8.
75. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW et al. 2016. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*; 27(3):424–33.
76. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A et al. 1994. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *The New England journal of medicine*; 331(15):974–80.
77. Sheppard DN, Ostedgaard LS, Winter MC, Welsh MJ 1995. Mechanism of dysfunction of two nucleotide binding domain mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator that are associated with pancreatic sufficiency. *EMBO J*; 14(5):876–83.

78. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ 1993. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*; 362(6416):160–4.
79. van Goor F, Grootenhuis P, Hadida S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. 2016. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. *Pediatr. Pulmonol.*; 51(S274).
80. van Goor F, Grootenhuis P, Hadidda S, Burton B, Young T, Selkirk J et al. 2016. Nonclinical profile of the CFTR corrector VX-661. 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando.
81. European Medicines Agency 2020. Assessment Report for Symkevi®(EPAR): Product Information Anhänge I-III. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf abgerufen am: 03.04.2020.
82. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J 2019. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf abgerufen am: 23.01.2020.
83. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T et al. 2009. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 106(44):18825–30.
84. van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD 2008. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem*; (3):91–120.
85. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, C. K., Moeller A, Simard C et al. 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*; 377(21):2013–23.
86. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. S. 593–604, in: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby 2008.
87. Boucher RC 2007. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annual review of medicine*; 58:157–70.
88. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML 2003. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*; 361(9370):1671–6.
89. McKone EF, Goss CH, Aitken ML 2006. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*; 130(5):1441–7.
90. Moran O, Zegarra-Moran O 2008. On the measurement of the functional properties of the CFTR. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(6):483–94.
91. Accurso FJ, van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL et al. 2014. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial

- data. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 13(2):139–47.
92. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. 2008. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(3):179–96.
93. O'Sullivan BP, Freedman SD 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*; 373(9678):1891–904.
94. MacKenzie T, Gifford AH, Sadosky KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH et al. 2014. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*; 161(4):233–41.
95. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW 1997. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*; 41(2):161–5.
96. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B et al. 2008. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(6):537–42.
97. Sens B, Stern M. *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen 2013. (Qualitätssicherung Mukoviszidose). Verfügbar unter: http://muko.info/fileadmin/redaktion/files_gruppen/muko_institut/Qualitaetssicherung_Internet_2012.pdf.
98. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. 2007. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*; 61(5):e1-40.
99. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung.
100. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H 1992. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*; 326(18):1187–91.
101. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME et al. 1997. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*; 52(4):313–7.
102. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB 1995. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*; 332(13):848–54.
103. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G et al. 2012. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 11(1):24–9.
104. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB 2002. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*; 21(9):1271–87.

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

	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2020	
Zeitsegment	1946 to present	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ivacaftor.mp.	462
S2	(VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR kalydeco).mp.	101
S3	873054-44-5.rn.	0
S4	S1 OR S2 OR S3	484
S5	tezacaftor.mp.	74
S6	(VX-661 OR VX661 OR "VX 661").mp.	14
S7	1152311-62-0.rn.	0
S8	S5 OR S6 OR S7	80
S9	S4 AND S8	74
S10	(symkevi OR symdeko).mp.	5
S11	S9 OR S10	74
S12	random* controlled trial.pt.	86.166
S13	random*.mp.	410.852
S14	placebo.mp.	50.050
S15	S12 OR S13 OR S14	421.824
S16	S11 AND S15	15

	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2020	
Zeitsegment	1974 to 31 March 2020	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ivacaftor.mp.	2.561
S2	exp ivacaftor/	2.139
S3	(VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR kalydeco).mp.	849
S4	873054-44-5.rn.	1.722
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	2.644
S6	tezacaftor.mp.	327
S7	exp tezacaftor/	197
S8	(VX-661 OR VX661 OR "VX 661").mp.	153
S9	1152311-62-0.rn.	187
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	391
S11	S5 AND S10	370
S12	exp ivacaftor plus tezacaftor/	161
S13	(symkevi OR symdeko).mp.	38
S14	S11 OR S12 OR S13	372
S15	(random*).tw.	1.518.978
S16	(double-blind*).tw.	207.657
S17	placebo*.mp.	450.503
S18	exp placebo/	348.376
S19	S15 OR S16 OR S17 OR S18	1.772.151
S20	S14 AND S19	93

	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2020	
Zeitsegment	1991 March 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter evrwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(symkevi OR symdeko).mp.	5
S2	(tezacaftor OR VX-661 OR "VX 661" OR VX661).mp.	99
S3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770).mp.	435
S4	#2 AND #3	99
S5	#1 OR #4	100

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.04.2020
Suchstrategie	symkevi OR symdeko OR ((tezacaftor OR VX-661 OR VX 661 OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR VX 770 OR VX770)) [field : other terms]
Treffer	51

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.04.2020
Suchstrategie	Suche 1: symkevi OR symdeko [basic search] Suche 2: (tezacaftor OR "VX 661" OR VX661 OR "VX-661") AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770 OR "VX-770") [basic search]
Treffer	Suche 1: 8 Suche 2: 32

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	Suche 1: ivacaftor AND tezacaftor Suche 2: ivacaftor AND VX-661 Suche 3: symkevi OR symdeko Suche 4: ivacaftor AND VX661 Suche 5: ivacaftor AND 1152311-62-0 Suche 6: tezacaftor AND VX-770 Suche 7: tezacaftor AND VX770 Suche 8: tezacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: tezacaftor AND kalydeco
Treffer	Suche 1: 52 Suche 2: 54 Suche 3: 11 Suche 4: 2 Suche 5: 40 Suche 6: 38 Suche 7: 0 Suche 8: 37 Suche 9: 28

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Doull, I. Cystic fibrosis papers of the year 2017. Paediatric Respiratory Reviews. 2018;27:2-5.	A8
2.	Fischer, R, Rowe, SM, Davies, JC, Nair, N, Han, L, Lekstrom-Himes, J. Efficacy and safety of tezacaftor/ivacaftor in patients (Pts) aged \geq 12 years with CF heterozygous for F508del and a residual function mutation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 3 study. Pneumologie. 2018;72.	A8
3.	Flume, P, Owen, CA, Fischer Biner, R, Simard, C, Downey, DG, Zhou, H, et al. A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) therapy: Interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients heterozygous for F508del-CFTR and a residual function mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17:S29.	A5
4.	Pilewski, JM, Donaldson, SH, Cooke, J, Lekstrom-Himes, J. Phase 2 studies reveal additive effects of VX-661, an investigational CFTR corrector, and ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF who carry the Δ F508-CFTR mutation. Pediatric Pulmonology. 2014;49:157-9.	A6
5.	Rowe, SM, Davies, J. CFTR modulation with tezacaftor/ivacaftor in patients heterozygous for F508del and a residual function mutation. Pediatric Pulmonology. 2017;52:175-6.	A8
6.	Rowe, SM, Davies, JC, Nair, N, Han, L, Lekstrom-Himes, J. Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor and ivacaftor in patients aged \geq 12 years with cf heterozygous for f508del and a residual function mutation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 3 study. Pediatric Pulmonology. 2017;52:317.	A8
7.	Southern, KW, Patel, S, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(8).	A1
8.	Pilewski, JM, Cooke, J, Lekstrom-Himes, J, Donaldson, S. VX-661 in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis and the F508del-CFTR mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14:S1.	A1
9.	Chuang, C, Rizio, A, Loop, B, Lekstrom-Himes, J, You, X, Kosinski, M, et al. Effects of tezacaftor/ivacaftor treatment in patients heterozygous for F508DEL-CFTR and a residual function mutation: Patientreported outcomes in a phase 3 randomized, controlled trial. Pediatric pulmonology. 2018;53:264.	A8
10.	Chuang, CC, Rizio, AA, Loop, B, Lekstrom-Himes, J, You, X, Kosinski, M, et al. Effects of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) treatment in patients heterozygous for F508DEL-CFTR and a residual function mutation: patient-reported outcomes in a phase 3 randomized, controlled trial (expand). Thorax. 2018;73:A41.	A8

11.	Ingenito, E, Nair, N, Yi, B, Lekstrom-Himes, J, Elborn, J, Rowe, SM. Retrospective analysis of physiological response patterns to tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR or heterozygous for F508del-CFTR and a residual function mutation. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2018;53:198.	A8
12.	Ingenito, E, Nair, N, Yi, B, Lekstrom-Himes, J, Elborn, JS, Rowe, SM. Retrospective analysis of physiological response patterns to tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for F508DEL-CFTR or heterozygous for F508DEL-CFTR and a residual function mutation. <i>Thorax</i> . 2018;73:A42-A3.	A8
13.	Sala, MA, Jain, M. Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. <i>Expert Review of Respiratory Medicine</i> . 2018;12(9):725-32.	A5
14.	Habib, A-RR, Kajbafzadeh, M, Desai, S, Yang, CL, Skolnik, K, Quon, BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. <i>Scientific reports</i> . 2019;9(1):7234.	A8

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor: NCT02015507 / VX13-770-017*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis: NCT03029455 / VX16-659-001 2016-003048-35*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation: NCT02508207 / VX14-661-111*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor: NCT02347657 / VX14-661-106*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects: NCT03486236 / VX16-440-002 2016-000762-38*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT02951182 / VX15-440-101 2016-000454-36*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

7. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation: NCT02516410 / VX14-661-107 2014-004787-37. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor: NCT03565692 / CHUBX 2016/22. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation: NCT01531673 / VX11-661-101 2011-003821-93. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion: NCT02070744 / VX13-661-103. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2018. *Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis: NCT03278314 / VX17-661-901. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
12. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor: NCT02412111 / VX14-661-109. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF): NCT03525444 / VX17-445-102 2018-000183-28. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03224351 / VX16-659-101*

- 2016-003585-11. *Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis: NCT02951195 / VX16-152-102 2016-003049-27. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
16. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03227471 / VX16-445-001 2017-000797-11. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F): NCT03460990 / VX17-659-103 2017-004133-82. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi(r) (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF): NCT03150719 / VX16-661-114 2017-000540-18. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
19. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation: NCT02730208 / VX15-661-112. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A4.
20. ClinicalTrialsGOV 2019. *Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease: NCT04038710 / HS-3235. National Jewish Health (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function: NCT04138589 / 201900032. University Medical Center Groningen (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease: NCT04056702 / HS-3236. Jennifer Taylor-Cousar (Hrsg.)*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations: NCT03624101 / IRB-300001363. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
24. ClinicalTrialsGOV 2019. *Personalized Theratyping Trial: NCT03587961 / IRB-300001867. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03768089 / VX17-121-001 2018-000126-55. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2019. *TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva): NCT03445793 / HS-3145. National Jewish Health (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
27. ClinicalTrialsGOV 2019. *VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes): NCT04058210 / VX18-445-901. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes): NCT04058353 / VX18-445-104 2018-002835-76. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
29. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF): NCT03447249 / VX17-659-102 2017-004132-11. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function: NCT04038047 / PROMISE-OB-18. David Nichols, MD (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A5.
31. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del: NCT04105972 / VX18-445-109 2019-001735-31. Vertex Pharmaceuticals Incorporated*

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy: NCT03447262 / VX17-659-105 2017-004134-29. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A5.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy: NCT03525574 / VX17-445-105 2018-000185-11. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy: NCT04043806 / VX18-445-113 2018-004652-38. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F): NCT03525548 / VX17-445-103 2018-000184-89. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis: NCT03559062 / VX16-661-115 2016-004479-35. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF): NCT02953314 / VX15-661-113 2017-001164-38. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation: NCT02565914 / VX14-661-110 2014-004827-29. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A7.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation: NCT03537651 / VX17-661-116 2017-002968-40. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651>, abgerufen am:

02.04.2020.

Ausschlussgrund: A5.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03912233 / VX18-121-101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older: NCT04183790 / VX19-445-107 2019-001827-11. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF): NCT04215796 / RXC-054-2019-CLE. Doseonrx Ltd. (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age: NCT03691779 / VX18-445-106 2018-001695-38. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age: NCT03633526 / VX18-659-106 2018-001711-67. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2020. *Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2: NCT04006873 / 18RM039. Nottingham University Hospitals NHS Trust (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A4.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Organoid Study R334W: NCT04254705 / ORGANOID-R334W. Universitaire Ziekenhuizen Leuven (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
47. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03591094 / PTI-428-06. Proteostasis Therapeutics, Inc. (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094>, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
48. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety,*

Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis: NCT03140527 / PTI-801-01. Proteostasis Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy: NCT04058366 / VX18-445-110 2019-000833-37. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

50. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trikafta in Cystic Fibrosis Patients: NCT03506061 / IRB00108656 300001205 R01HL139876. Emory University (Hrsg.).* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061>, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

51. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Health: 2020-000689-40 / VX19-661-012. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis: 2018-000126-55 / VX17-121-001. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis: 2017-000797-11 / VX16-445-001. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

54. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subject: 2011-003821-93 / VX11-661-101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A4.

55. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis: 2018-002496-18 / VX18-121-101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

56. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis: 2016-000454-36 / VX15-440-101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
57. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis: 2016-003585-11 / VX16-659-101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
58. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst: 2019-002189-11 / VX15-661-112. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
59. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age: 2018-001695-38 / VX18-445-106. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
60. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age: 2018-001711-67 / VX18-659-106. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
61. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or: 2016-004479-35 / VX16-661-115. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
62. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or: 2019-000833-37 / VX18-445-110. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A5.

63. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation: 2018-000185-11 / VX17-445-105. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A7.

64. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older: 2019-001827-11 / VX19-445-107. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

65. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation: 2017-004134-29 / VX17-659-105. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A7.

66. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis: 2018-004652-38 / VX18-445-113. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A7.

67. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous: 2017-001164-38 / VX15-661-113. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001164-38, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

68. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis,,: 2014-004827-29 / VX14-661-110. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A5.

69. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older: 2017-002968-40 / VX17-661-116. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
70. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy: 2014-004837-13 / VX14-661-106. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
71. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation: 2018-000183-28 / VX17-445-102. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
72. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation: 2018-002835-76 / VX18-445-104. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A7.
73. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (2018-000184-89 / VX17-445-103. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A1.
74. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation: 2017-004132-11 / VX17-659-102. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11, abgerufen am: 02.04.2020.
Ausschlussgrund: A2.
75. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (2017-004133-82 / VX17-659-103. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

76. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With: 2014-004838-25 / VX14-661-109. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A3.

77. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy: 2014-004787-37 / VX14-661-107. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

78. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects: 2019-003455-11 / VX19-445-115. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A2.

79. EU-Clinical Trials Register. *A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del: 2019-001735-31 / VX18-445-109. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A7.

80. EU-Clinical Trials Register. *Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study: 2019-001314-41 / 69501.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A4.

81. EU-Clinical Trials Register. *Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population: 2017-000540-18 / VX16-661-114. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.).* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18, abgerufen am: 02.04.2020.

Ausschlussgrund: A1.

82. ICTRP. 2011. *A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation;* Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93

Ausschlussgrund: A3.

83. ICTRP. 2012. *Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation*; Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01531673>

Ausschlussgrund: A3.

84. ICTRP. 2013. *An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor*; Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02015507>

Ausschlussgrund: A3.

85. ICTRP. 2014. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion*; Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070744>

Ausschlussgrund: A3.

86. ICTRP. 2015. *A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs.*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37

Ausschlussgrund: A3.

87. ICTRP. 2015. *A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease)*;

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29

Ausschlussgrund: A3.

88. ICTRP. 2015. *A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25

Ausschlussgrund: A3.

89. ICTRP. 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02347657>

Ausschlussgrund: A3.

90. ICTRP. 2015. *A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02508207>

Ausschlussgrund: A3.

91. ICTRP. 2015. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02565914>

Ausschlussgrund: A3.

92. ICTRP. 2016. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36
Ausschlussgrund: A3.
93. ICTRP. 2016. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951182>
Ausschlussgrund: A3.
94. ICTRP. 2016. *A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951195>
Ausschlussgrund: A3.
95. ICTRP. 2016. *A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02730208>
Ausschlussgrund: A3.
96. ICTRP. 2016. *A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02953314>
Ausschlussgrund: A3.
97. ICTRP. 2017. *A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029455>
Ausschlussgrund: A3.
98. ICTRP. 2017. *A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11
Ausschlussgrund: A3.
99. ICTRP. 2017. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11
Ausschlussgrund: A3.
100. ICTRP. 2017. *A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150719>
Ausschlussgrund: A3.
101. ICTRP. 2017. *Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03278314>
Ausschlussgrund: A3.
102. ICTRP. 2017. *A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2017-000797-11

Ausschlussgrund: A3.

103. ICTRP. 2018. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35

Ausschlussgrund: A3.

104. ICTRP. 2018. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35

Ausschlussgrund: A3.

105. ICTRP. 2018. *A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX-121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis*; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55

Ausschlussgrund: A3.

106. ICTRP. 2018. *A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects*; Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03486236>

Ausschlussgrund: A3.

107. ICTRP. 2018. *A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40

Ausschlussgrund: A3.

108. ICTRP. 2018. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11

Ausschlussgrund: A3.

109. ICTRP. 2018. *A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40

Ausschlussgrund: A3.

110. ICTRP. 2018. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559062>

Ausschlussgrund: A3.

111. ICTRP. 2018. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation*; Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03537651>

Ausschlussgrund: A3.

112. ICTRP. 2018. *TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03445793>
Ausschlussgrund: A3.
113. ICTRP. 2018. *Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03624101>
Ausschlussgrund: A3.
114. ICTRP. 2018. *Personalized Theratyping Trial*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03587961>
Ausschlussgrund: A3.
115. ICTRP. 2018. *A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460990>
Ausschlussgrund: A2.
116. ICTRP. 2019. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35
Ausschlussgrund: A1.
117. ICTRP 2019. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35
Ausschlussgrund: A1.
118. ICTRP. 2019. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35
Ausschlussgrund: A1.
119. ICTRP. 2019. *A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease)*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29
Ausschlussgrund: A3.
120. ICTRP. 2019. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18
Ausschlussgrund: A1.
121. ICTRP. 2019. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525444>

Ausschlussgrund: A1.

122. ICTRP. 2019. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37

Ausschlussgrund: A3.

123. ICTRP. 2019. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76

Ausschlussgrund: A3.

124. ICTRP. 2019. *This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41

Ausschlussgrund: A1.

125. ICTRP. 2019. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76

Ausschlussgrund: A3.

126. ICTRP. 2019. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37

Ausschlussgrund: A3.

127. ICTRP. 2020. *Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790>

Ausschlussgrund: A2.

128. ICTRP. 2020. *A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31

Ausschlussgrund: A1.

129. ICTRP. 2020. *A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes)*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76

Ausschlussgrund: A3.

130. ICTRP. 2020. *A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease)*;

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29

Ausschlussgrund: A3.

131. ICTRP. 2020. *Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11

Ausschlussgrund: A1.

132. ICTRP. 2020. *A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525548>

Ausschlussgrund: A2.

133. ICTRP. 2020. *Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215796>

Ausschlussgrund: A1.

134. ICTRP. 2020. *Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04006873>

Ausschlussgrund: A1.

135. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574>

Ausschlussgrund: A3.

136. ICTRP. 2020. *Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779>

Ausschlussgrund: A1.

137. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37

Ausschlussgrund: A3.

138. ICTRP. 2020. *Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11

Ausschlussgrund: A2.

139. ICTRP. 2020. *Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11

Ausschlussgrund: A1.

140. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38

Ausschlussgrund: A2.

141. ICTRP. 2020. *A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease)*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29

Ausschlussgrund: A3.

142. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972>

Ausschlussgrund: A1.

143. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37

Ausschlussgrund: A3.

144. ICTRP. 2020. *A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447249>

Ausschlussgrund: A2.

145. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447262>

Ausschlussgrund: A2.

146. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37

Ausschlussgrund: A2.

147. ICTRP. 2020. *Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702>

Ausschlussgrund: A1.

148. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes*; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86

Ausschlussgrund: A1.

149. ICTRP. 2020. *A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy*; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761>

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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 4-177 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 4-177 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-108

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><i>Primäres Ziel:</i></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von TEZ in Kombination mit IVA (TEZ/IVA) und IVA als Monotherapie über 8 Wochen bei Patienten mit CF welche heterozygot für F508del sind und eine Mutation in RF auf dem CFTR Protein (F/RF) aufweisen.</p> <p><i>Sekundäre Ziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von TEZ/IVA bei Behandlung über 8 Wochen • Untersuchung der Sicherheit von IVA als Monotherapie bei Behandlung über 8 Wochen • Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von TEZ und seinen Metaboliten M1 (M1-TEZ), sowie IVA und seinen Metaboliten M1 (M1-IVA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dreiarmlige, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, 2-periodige Phase 3 Studie mit Crossover. Hierbei handelte es sich um eine parallele Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Version 2.0, 06.08.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung der Reihenfolge für Untersuchungen zur Reduzierung der Blutabnahmen • Spezifizierung, dass der Schweißchlorid-Test im Screening optional ist, sofern medizinische Aufzeichnungen zu Bewertung der Studieneignung herangezogen werden. • Hinzufügung von zusätzlichen IRT und FE-1 Untersuchungen zu Woche 4 und Woche 20; Modifizierung der anderen Endpunkte für IRT und FE-1 • Patienten ist es gestattet FE-1 Proben zu Hause zu entnehmen • Hinzufügung von ophthalmologischen Untersuchungen bei ETT Visiten oder Safety Follow-Up Visiten für Patienten < 18 Jahren während des Screening und weiteren Maßnahmen hinsichtlich der Untersuchung • Hinzufügung von Spirometrie Untersuchungen bei Patienten < 18 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 2 – 4 Stunden nach Dosisaufnahme an Tag 1 und Tag 15 im jeweiligen Behandlungsarm. Zusätzlich weitere Maßnahmen hinsichtlich der Untersuchung

		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Schweißchlorid-Werts als wichtigster sekundärer Endpunkt zu sekundären Endpunkt. Änderung von CFQ-R Atemwegsbereich von sekundären Endpunkt zu wichtigsten sekundären Endpunkt • Ausweitung der Screening Periode auf 2 Wochen (anstatt 1 Woche) um die Ergebnisse der Genotypisierung miteinbeziehen zu können • Überarbeitung der Liste für eingeschränkte Medikamente zur Berücksichtigung von weiteren verfügbaren CFTR Modulatoren, außer IVA (Kalydeco); Überprüfung der Einschränkung dieser Modulatoren, so dass diese mit Ausschlusskriterium 8 (nicht erlaubt innerhalb von 30 Tagen Screenings) übereinstimmt. • Hinzufügung von Voraussetzungen für die Auswasch-Phase bei Patienten, welche zuvor mit einem anderen CFTR Modulator behandelt wurden. • Hinzufügung von Details über die Kriterien zur Bestimmung von geeigneten CFTR Mutationen; Aktualisierung der Kriterien, welche besagen, dass alle Mutationen potentiell auf IVA als Monotherapie anschlagen sollen. • Überprüfung der Liste geeigneter Mutationen: Entfernung von P205S, A106T und R1070Q. Hinzufügung von E831X • Hinzufügung von Anweisungen zur Beibehaltung der Verblindung von IRT und FE-1 Daten. • Überprüfung der Formel zur Berechnung der Anzahl an Tagen von hospitalisierten PEs. • Bei der Vitalzeichenkontrolle soll die Temperatur oral gemessen werden. • Hinzufügung eines Zeitfensters von ± 15 Minuten für alle EKG Untersuchungen Postdosis. • Hinzufügung von SE zur Liste der deskriptiven Statistiken • Überprüfung der Definition der <i>treatment emergent</i> Periode zur Beschreibung von Patienten, welche in die Verlängerungsstudie übergehen. • Hinzufügung der Verlängerungsstudie als Definition für die Nachbehandlungs-Medikation <p>Amendment 2 (Version 3.0, 10.06.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung des Zeitrahmens für die Tag 113 Visite, da dieser bereits mit Ende der Auswasch-Periode gegeben ist • Präzisierung des Zeitpunktes der Auswasch-Periode. Der Zeitraum der Auswasch-Periode wurde von ± 7 auf $+ 7$ Tage geändert, da diese mindestens 8 Wochen Zeit beansprucht. Die Auswasch-Periode kann mit Zustimmung des klinischen Monitors verlängert werden, so dass Patienten mit einer Erkrankung während der Auswasch-Periode die Möglichkeit besitzen sich zu erholen bevor diese in Behandlungsphase 2 übergehen. • Patienten, die frühzeitig die Behandlung mit der Studienmedikation in Behandlungsphase 1 abgebrochen haben, bekommen keine Visiten und Untersuchungen mehr in Behandlungsphase 2
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten müssen entweder Einschlusskriterium 6 oder 7 entsprechen. Einschlusskriterium 6 betrifft Patienten mit einem Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/L. Einschlusskriterium 7 betrifft Patienten mit einem Schweißchlorid-Wert von < 60 mmol/L. • Alle Patienten müssen eine CFTR Genotypisierung während des Screenings machen • Überarbeitung der Beschreibung zum Zeitpunkt der Spirometrie-Untersuchung bezüglich der Bronchodilatoren Verwendung, so dass diese Übereinstimmt mit der Beschreibung in Protokoll Abschnitt 11.6.1. • Patienten, die im Screening nicht den passenden Genotyp besitzen, werden nicht im FAS mit einbezogen, da diese nicht der Zielpopulation der Studie entsprechen • Reduzierung der Populationsgröße von 300 Patienten (50 Patienten pro Sequenz) auf ca. 204 Patienten (34 Patienten pro Sequenz), basierend auf der Veränderung in der Teststrategie (siehe unten). Die überarbeitete Power Berechnung mit einer Populationsgröße von 204 Patienten wird dargestellt. • Die relative Veränderung im FEV₁% wird von einem wichtigen sekundären Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt. Darüber hinaus wird dieser aus der Testhierarchie entfernt, da die relative Veränderung ähnliche Informationen wie die absolute Veränderung (primärer Endpunkt) wiedergibt. • Spezifizierung der jährlichen Dauer von Hospitalisierungen aufgrund von PE. Diese werden mittels den Daten für bis zu Woche 8 aus jeder Behandlungsphase ermittelt. • Entfernung der Responderanalyse für FEV₁%, da diese schwierig zu interpretieren ist ohne einen validierten und identifizierten, klinisch relevanten Unterschied im FEV₁% • Die Ausgangswerte für Schweißchlorid (Mittelwert für den linken und rechten Arm) müssen mit den Ausgangswerten in anderen Studienuntersuchungen übereinstimmen (die aktuellste nicht-fehlende Messung soll vor der ersten Studiendosis erfasst werden) • Entfernung des statistischen Vergleichs von TEZ/IVA und IVA als Monotherapie aus der Teststrategie, damit diese mit den primären Zielen übereinstimmt. Die Teststrategie wurde mit einer einzigen, stufenweise hierarchischen Annäherung ersetzt. • Die IVA Broschüre für den Prüfarzt wurde aktualisiert, da eine neue Version verfügbar war.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten (oder deren gesetzliche Vertreter) die eine Einverständniserklärung oder Zustimmungserklärung abgegeben haben 2. Bereitschaft sich an den Studienplan, Einschränkungen, Behandlungsplan, Labortests, Studienprozeduren, Verhütungsanforderungen zu halten. 3. Patienten (männlich und weiblich), 12 Jahre oder älter zum Tag der Einverständniserklärung, gegebenenfalls am Tag der Zustimmung. 4. Heterozygot für die F508del und eine Mutation mit einer RF des CFTR Proteins (F/RF). Der Genotyp muss im Rahmen des Screenings vor der Randomisierung bestimmt werden. CFTR Mutationen, welche wahrscheinlich eine RF entwickeln werden, sind als die folgenden definiert: 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, E831X, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, S945L, S977F, F1052V, K1060T, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N. 5. FEV₁% ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings. Spirometriemessungen müssen den Kriterien der <i>American Thoracic Society</i> und der <i>European Respiratory Society</i> entsprechen. <p><i>Patienten, welche Einschlusskriterium 6 ODER 7 erfüllten, wurden akzeptiert.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/L in den Testergebnissen während des Screenings ODER dokumentiert in der Patientenakte 7. Ist der Schweißchlorid-Wert < 60 mmol/L, muss dokumentierte Evidenz für eine chronische sinopulmonare Erkrankung vorliegen, manifestiert durch mind. 1 der folgenden Ursachen: <ul style="list-style-type: none"> • Konstante Kolonisierung/Infektion mit einem typischen CF Pathogen, einschließlich <i>Staphylococcus Aureus</i>,

		<p>Haemophilus Influenza und mucoide und nicht-mucoide Pseudomonas Aeruginosa (P. aeruginosa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronischer Husten und Schleimproduktion • Permanente strahlenbedingte Abnormalitäten in der Brust (z.B. Bronchiektase, Atelektase, Einlagerungen, Lungenblähung) • Nasenpolypen, chronische Nebenhöhlenentzündung, radiographisch oder computertomographisch festgestellte Abnormalitäten in den Nasennebenhöhlen <p>Die spezifischen Kriterien für solche Patienten wurden vor der Randomisierung mit dem medizinischen Monitor abgestimmt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Stabile CF-Erkrankung, beurteilt durch den Prüfarzt 9. Bereitschaft 24 Wochen lang CF Medikamente einzunehmen oder, falls umsetzbar, einen Safety Follow-Up Visit <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. Zum Beispiel: <ul style="list-style-type: none"> • Vorgegangene Zirrhose mit portaler Hypertension und/oder Risikofaktoren für Torsades de Pointes (z.B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie (ventrikuläre und Vorhofflimmern), Übergewicht, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntraume) und autonome Neuropathie). 2. Eine der folgenden Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings. <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin < 10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mindestens 2 der folgenden Werte: $\geq 3 \times \text{ULN AST}$, $\geq 3 \times \text{ULN ALT}$, $\geq 3 \times \text{ULN GGT}$, $\geq 3 \times \text{ULN ALP}$, oder $\geq 2 \times \text{ULN}$ des Gesamt-Bilirubins. • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate $\leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten ≥ 18 Jahren und $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mittels Counahan-Barratt-Gleichung berechnet) bei Patienten von 12 bis 17 Jahren (einschließlich) 3. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, PEx, oder Veränderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) einer pulmonaren Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn (erste Dosisvergabe). 4. Ein 12-Kanal-EKG zeigt einen QTcF-Wert von $> 450 \text{ ms}$ beim Screening. Wenn der QTcF-Wert 450 ms im Screening-EKG überschreitet, sollte während des Screeningzeitraums das EKG zweimal wiederholt werden. Der Durchschnittswert der 3 QTcF-Messungen sollte verwendet werden, um die Eignung des Patienten festzustellen.
--	--	--

		<ol style="list-style-type: none"> 5. Vorausgegangene Organ- oder hämatologische Transplantation. 6. Vorausgegangener Alkohol- oder Drogenmissbrauch, festgestellt durch den Prüfarzt, einschließlich – aber nicht limitiert – Cannabis, Kokain und Opiaten. 7. Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht oder lamellenartige Ringe in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde. Hatte der Patient eine nachgewiesene bilaterale Linsenentfernung, musste die augenärztliche Untersuchung nicht durchgeführt werden und das Kriterium war nicht anwendbar. 8. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit TEZ, Lumacaftor (VX-809) und/oder IVA) oder die Verwendung von verfügbaren CFTR-Modulatoren (z.B. Kalydeco) innerhalb von 30 Tagen vor Screening. <ul style="list-style-type: none"> • Eine Auswasch-Phase von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergegangenen Arzneimittelstudie oder Verwendung öffentlich verfügbarer CFTR Modulatoren. Was länger andauert, muss vor dem Screening vorbei sein. Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn lokale Zulassungsrichtlinien es erfordern. • Patienten, welche nach Randomisierung die Studie VX12-809-105 (Studie 809-105) abgebrochen haben, waren nicht für die Teilnahme zugelassen. • Derzeitige Teilnahme in einer nicht-interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien und Studien, welche ohne Verabreichung der Studienmedikation bewertet werden) verboten. 9. Benutzung eingeschränkter Medikamente und Lebensmittel innerhalb des spezifizierten Zeitrahmens vor Einnahme der ersten Studiendosis (Siehe Tabelle 9-1) 10. Schwangere und stillende Frauen (Frauen mit Gebärpotential müssen einen negativen Schwangerschaftstest im Rahmen des Screenings an Tag 1 vorweisen können) 11. Sexuell aktive Patienten mit Fortpflanzungspotential, welche nicht den Verhütungsrichtlinien folgen. 12. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter. Erwachsene (ab 18 Jahren), die mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt sind, können in der Studie randomisiert werden, sofern <ul style="list-style-type: none"> • der Patient lebt unabhängig und wohnt nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie. • der Patient nimmt an einem anderen Studienzentrum an welchem der Familienangehörige beschäftigt ist teil. 13. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abscessus) Für Patienten, die diesbezüglich in der Vorgeschichte einen positiven Befund gehabt haben, könnte der Prüfer durch folgende vorgeschlagene Kriterien einen Patienten als frei von Kolonisierung ansehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient sollte zwei negative Befunde der Atemwege für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen gehabt haben. • Diese 2 Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinander liegen. • Eine der beiden Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein. <p>14. Patienten waren nicht in den optionalen NPD Untersuchungen zugelassen, sofern diese zusätzliche medizinisch oder körperlich beeinträchtigende Umstände oder sonstige Beschwerden, welche dem Prüfarzt zufolge den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen würde oder die Prozedur beeinträchtigen könnte, oder die Interpretationsfähigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Darüber hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormalitäten in den Nasennebenhöhlen • Konstante Sauerstoffunterstützung (24 Std./Tag) über eine Nasenkanüle • Veränderung einer intranasalen Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Einnahme der ersten Studiendosis (einschließlich Corticosteroid, Cromolyn, Phenylephrin, etc.)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie (81 Zentren in 10 Ländern: USA, Kanada, Frankreich, Italien, Israel, Großbritannien, Deutschland, Niederlande, Belgien, Australien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienarm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VX-661/Ivacaftor Kombinationstherapie. • Morgens: 1 Tablette Festdosis Kombination aus 100 mg VX-661/150 mg Ivacaftor + 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Ivacaftor 150 mg <p>Studienarm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor Monotherapie. • Morgens: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit der Festdosis-Kombination und 1 Tablette Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Ivacaftor 150 mg <p>Studienarm 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Morgens: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit der Festdosis-Kombination und 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Primäres Ziel:</i></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von TEZ in Kombination mit IVA (TEZ/IVA) und IVA als Monotherapie zu Woche 8 bei Patienten mit CF welche heterozygot für F508del sind und eine Mutation in RF auf dem CFTR Protein (F/RF) aufweisen.</p> <p><i>Sekundäre Ziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit von TEZ/IVA bei 8 Wochen Behandlung • Untersuchung der Sicherheit von IVA als Monotherapie bei 8 Wochen Behandlung <p>Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von TEZ und seinen Metaboliten M1 (M1-TEZ), sowie IVA und seinen Metaboliten M1 (M1-IVA)</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte der primären und sekundären Endpunkte waren:</p> <p>Woche 1 (Tag 1), Woche 2 (Tag 15/±3 Tage), Woche 4 (Tag 29/±5 Tage), Woche 8 (Tag 57/±5 Tage)</p> <p>⇒ Auswaschphase (Woche 12 Tag 85/±5 Tage)</p> <p>Woche 17 (Tag 113), Woche 18 (Tag 127/±3 Tage), Woche 20 (Tag 141/±5 Tage), Woche 24 (Tag 169/±5), ETT Visite, Safety Follow-Up Visite (28 Tage/±7 Tage) nach Gabe der letzten Dosis</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><i>Änderung der primären Zielkriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Protokoll wurde das primäre Analysemodell nicht an den Ausgangswert von FEV₁% angepasst. Im SAP wurde das primäre Analysemodell insoweit adjustiert, dass es den Ausgangswert von FEV₁% als fixen Effekt berücksichtigte. - Im Protokoll wurde NPD als „weiterer Endpunkt“ gelistet. Im SAP war keine Analyse für NPD eingeschlossen, da NPD Daten in dieser Studie nicht erhoben wurden. - Das Protokoll schloss Analysen von PE, geplanten Krankenhausaufenthalten und nicht geplanten Krankenhausaufenthalten mit ein. Im SAP wurde nur die Analyse der Anzahl an PE und Zeit-bis-zur-ersten-PE erhoben, aufgrund der 8-Wochen Dauer der Behandlungsperioden. - Die Teststrategie zur Kontrolle der des multiplen Testens wurde überarbeitet, so dass der Test TEZ/IVA vs. Placebo als wesentlicher sekundärer Endpunkt nichtmehr länger durch den Test von IVA als Monotherapie gesteuert wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Änderung der sekundären Zielkriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im SAP Version 1.0 wurde die jährliche PE Rate als abhängige Variable im Allgemeinen linearen Modell verwendet um die erwartete PE Ereignisrate zu erhalten. In Version 1.1 wurde spezifiziert, dass die abhängige Variable in dem Modell die Anzahl an PE und die Offset-Variable herangezogen wird, um die geschätzte Ereignisrate zu erhalten. - Die Ergebnisse der Eltern/Pflegekräfte-Version des CFQ-R wurden gelistet. Es wurden keine Analysen durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der primäre Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit war die absolute Veränderung im FEV₁% bei Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode.</p> <p>Die Nullhypothese besagte, dass die mittlere, absolute Veränderung im FEV₁% von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 dieselbe ist für a) TEZ/IVA, b) IVA als Monotherapie und c) Placebo.</p> <p>Von einer Standardabweichung von 7% ausgehend, wurden 30 Patienten pro Sequenz benötigt um mindestens eine Power von 90% zu haben um 3% Behandlungsunterschied zwischen TEZ/IVA und Placebo festzustellen beim Vergleich der Mittelwerte des primären Endpunkts. Für die Berechnungen in der Bezugsgröße wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. In Bezug auf die Teststrategie, erbrachte die Populationsgröße eine Wahrscheinlichkeit von ca. 85% eine statistisch signifikante Differenz zwischen IVA als Monotherapie und Placebo im primären Endpunkt zu beobachten, unter der Annahme, dass IVA als Monotherapie 3% besser wirkt als Placebo. Die geschätzte Populationsgröße basierte auf 10.000 Simulationen mit einem unvollständigen Blockdesign und unter der Annahme, dass es keine Drop-Outs gibt. In der Simulation wurde die Korrelation zwischen den 2 Behandlungen bei einem Patienten auf 0 geschätzt. Nach Anpassung an einer Drop-Out Rate von 10% wurde die Populationsgröße auf 34 Patienten pro Sequenz erhöht (204 Patienten insgesamt).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein Patient ist bei Vorliegen eines der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückzuziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten ist schwanger • Die Behandlung eines Patienten wird durch den Prüfer entblindet <p>Ein Patient kann nach Diskussion zwischen Prüfer und medizinischem Monitor aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient entwickelt einen gesundheitlichen Zustand, der eine längere gleichzeitige Behandlung mit einer unzulässigen Medikation erfordert oder es kommt zu einer längeren Unterbrechung der Studienmedikation. • Bei einem Patient entwickelt sich eine lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis (UE) oder ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE), welches ihn unmittelbar gefährdet, und eine Unterbrechung der Studienmedikation und einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich macht. • Ein Patient verhält sich nicht konform entsprechend den Studienbedingungen • Ein Patient hat eine Erhöhung der Transaminasen (ALT oder AST) entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 11.7.7 im CSR. • Ein Patient hat eine Erhöhung des QTc-Intervalls entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 11.7.7 im CSR. • Ein Patient entwickelt einen Katarakt oder eine Linseneintrübung (siehe Abschnitt 11.7.8 im CSR).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Vom externen Anbieter (Cytel) computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1:1. • Stratifizierung nach Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre), • FEV₁ Grad (<70%, ≥70% des Normwerts) • Typ der RF Mutation auf dem zweiten CFTR Allel (Klasse V nicht anerkannte Splice Mutation vs. Klasse II bis IV RF Mutation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Randomisierung mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unverblindeter Statistiker, welcher die finale Randomisierungsliste erstellt hat und nicht Teil des Studienteams war • Vertex Clinical Operations IWRS Management • Vertex Clinical Supply Chain • IDMC • Externer Anbieter, welcher die unverblindete Analyse für die IDMC vorbereitete • Externer Anbieter, welcher die PK Proben analysierte • Vertex oder externer Anbieter, welcher die Analyse für die PK Population initiierte. • Vertex klinischer Monitor, welcher Zuständig für Sicherheitsbedenken war und in der Lage war einzelne Patienten jederzeit zu Entblenden <p>Vertex Drug Metabolism und PK Labor Personal, welches nicht in der Initiierung der Studie involviert war, war nicht verblindet hinsichtlich der bioanalytischen Ergebnisse, verblieb jedoch in Bezug auf Patientenummer und Behandlungsunterzeichnung verblindet.</p> <p>Dummy Daten wurden zur Entwicklung statistischer Programme verwendet. Während des Prozesses zur Versiegelung der klinischen Datenbank, hatte eine kleine Gruppe, bestehend aus einem Biostatistiker, einem Statistikprogrammierer und einen Statistikprogrammierer zur Validierung, 2 Wochen zuvor Zugang zu den Schweißchlorid, FE-1 und IRT Daten um Sicherzustellen, dass keine signifikanten Probleme vorzufinden waren und um die statistischen Programme final abzustimmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, das Studienpersonal, der Prüfartz, der Versuchsleiter waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Oral zu verabreichende Filmtabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Die primäre Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt erfolgte mittels einem MIXED Modell basierend auf einer SAS Prozedur. Die Nullhypothese besagte, dass die Absolute Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 identisch bei TEZ/IVA, Placebo und IVA Monotherapie ist.</p> <p>Das Modell für die Primäranalyse beinhaltete auch die absolute Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und 8 als abhängige Variable. Folgende fixen Effekte wurden aufgeführt: Behandlung, Periode, FEV₁% zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt. Es wurde angenommen, dass die intraindividuelle Kovarianz dieselbe Compound Symmetry Struktur wie die Behandlungsabschnitte für Placebo aufwies, aber Unterschiede in den CS Strukturen für die Behandlungssequenzen mit dem aktiven Wirkstoff in beiden Perioden bestehen. Die Freiheitsgrade für den F-Test der festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Gleichung ermittelt. Der erwartete Mittelwert der abhängigen Variable, ein 95% Konfidenzintervall und ein zweiseitiger p-Wert wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Auf gleicher Weise wurden für die Unterschiede in den Behandlungsarmen das entsprechende 95% Konfidenzintervall und ein zweiseitiger p-Wert aufgeführt.</p> <p>Es wurde keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt.</p> <p>Deskriptive Statistiken welche mit dem Roh-Wert und der absoluten Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8, sowie die mittlere absolute Veränderung, assoziiert waren, wurden für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Zusätzlich, basierend auf die Analyse der Kovarianz (ANCOVA), wurde eine Analyse der absoluten Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 für Behandlungsperiode 1 durchgeführt. Das daraus resultierende Modell beinhaltete Behandlung, Altersgruppe zum Zeitpunkt des Screenings (≥ 12 und < 18 vs ≥ 18 Jahren), FEV₁%-Wert zu Studienbeginn und Kategorie der RF-Mutation (Klasse V nicht-erkannte Splice-Mutation vs. Klasse II bis</p>

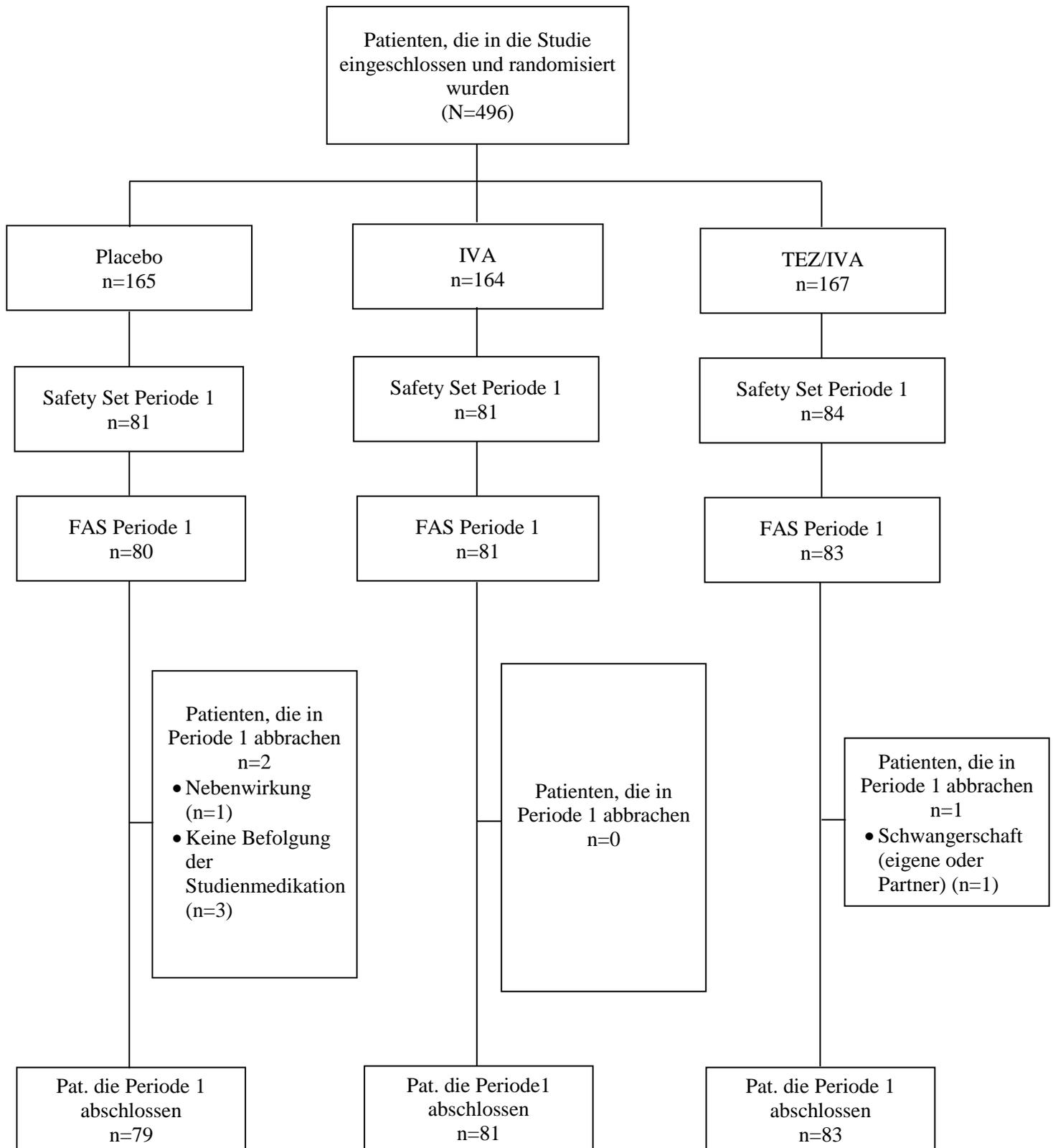
		<p>Klasse IV RF Mutation). Der erwartete Mittelwert der abhängigen Variablen wurde für jeden Behandlungsarm, sowie die Differenz in den Behandlungsarmen, zusammen mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall präsentiert.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse für das primäre Zielkriterium:</i> Zur Überprüfung der Belastbarkeit der primären Analyse wurden folgende Sensitivitätsanalysen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM)</i> Analyse für die absolute Veränderung im FEV₁%-Wert gegenüber Studienbeginn • Wiederholung der primären Analyse mittels multipler Imputation <p><i>Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) Analyse für die absolute Veränderung im FEV₁%-Wert gegenüber Studienbeginn</i> Eine alternative Herangehensweise zur Analyse der absoluten Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn war die Verwendung des MMRM Modells. In der MMRM Analyse war die absolute Veränderung von Studienbeginn an zu jeder Visite (Tag 15, Woche 4 und Woche 8) während jeder Behandlungsperiode die abhängige Variable. Die festen Effekte für dieses Modell waren: Behandlung, Periode, Visite innerhalb der Periode, Treatment-by-Visit Interaktion und FEV₁%-Wert zu Studienbeginn. Es wurde geschätzt, dass die intraindividuelle Kovarianz unstrukturiert für die Ebenen der Perioden und unstrukturiert für die Visiten innerhalb der Perioden war. Das direkte Produkt dieser beiden ergab die geschätzte Kovarianz Matrix ((type = UN@UN in SAS Procedure MIXED). Sollte das Modell keine Angleichung ergeben, so wurde eine einfachere Kovarianz Struktur, wie beispielsweise UN@CS, verwendet.</p> <p>Die Freiheitsgrade für den F-Test der festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Annäherung geschätzt. Die mittlere Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 für jeden Behandlungsarm wurde anhand von Kontrasten aus dem MMRM geschätzt. Der erwartete Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde auf ähnliche Weise geschätzt. Die Schätzer, das 95% Konfidenzintervall und der zweiseitige p-Wert wurden entsprechend dargestellt. Eine ähnliche Herangehensweise wurde für die Darstellung der Schätzer bei jeder Visite herangezogen. Zusätzlich wurden die Schätzer zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall grafisch dargestellt.</p> <p><i>Wiederholung der primären Analyse mittels Multiple Imputation (MI)</i> Um den Einfluss fehlender Werte zu untersuchen, wurde ein multipler Imputationsalgorithmus herangezogen. Es wurden die fehlenden Werte in der absoluten Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 mittels multipler Imputation ersetzt.</p> <p>Die Imputation wurde nur dann durchgeführt, sobald mehr als 10% der Patienten keine absolute Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 aufwiesen, entweder in Behandlungsperiode 1 oder Behandlungsperiode 2.</p> <p><u>Wichtiger Hinweis: Sofern ein Wert in Periode 2 aufgrund eines Studienabbruches in Periode 1 nicht vorhanden war, so wurde dieser nicht imputiert.</u></p>
--	--	---

		<p>Ein <i>Mixed Effects</i> Modell wie es auch in der primären Analyse zu dem primären Endpunkt verwendet wurde, wurde herangezogen und auf jeden imputierte Datensatz angewendet. Für den MI-Schätzer wurde das kombinierte Ergebnis herangezogen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p><i>Absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode.</i></p> <p>Der CFQ-R ist ein validiertes CF-spezifisches Instrument zur Messung von Lebensqualität-Domänen. Die Analyse zur absoluten Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R Score (Kinder im Alter von 12 und 13, Jugendliche und Erwachsene zusammengefasst) von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode war ähnlich zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt. In diesem Modell wurde der CFQ-R Score Ausgangswert zu Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Der zu erwartende Mittelwert der absoluten Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zur Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und dem zweiseitigen p-Wert für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Auf analoge Weise wurden die geschätzten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall, sowie dem p-Wert dargestellt.</p> <p>Die rohen Werte, sowie absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu den Post-Studienbeginn Visiten (Woche 4 und Woche 8) wurden zusammengefasst für jede Behandlungsgruppe in einer deskriptiven Statistik dargestellt. Analoge deskriptive Statistiken wurden verwendet um den durchschnittlichen CFQ-R Atmungsdomäne-Score zu Woche 4 und Woche 8 und die durchschnittliche absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8. Der kumulative Verteilungsplot wurde für diesen Endpunkt erstellt.</p> <p>Es waren 3 potentielle Behandlungsvergleiche für den primären und den haupt-sekundären Endpunkt möglich: TEZ/IVA vs. Placebo, IVA Monotherapie vs. Placebo und TEZ/IVA vs. IVA Monotherapie. Zur Kontrolle der Multiplizität der Endpunkte und Behandlungsarme (Wahrscheinlichkeit eines Typ 1 Fehlers), wurde jeder Endpunkt sequenziell mittels einer Gatekeeping-Methode untersucht.</p> <p><i>Relative Veränderung im FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode</i></p> <p>Die Analyse dieser Variable erfolgte auf analoge Weise zur primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt.</p> <p>Der geschätzte Mittelwert der relativen Veränderung des FEV₁%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und einem zweiseitigen p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurden zusammenfassende Statistiken zu den Post-Studienbeginn-Visiten (Tag 15, Woche 4 und Woche 8) als auch den mittleren relativen Veränderungen im FEV₁%-Wert zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsgruppe dargestellt. Hierfür wurde kein kumulativer Verteilungsplot erstellt.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Absolute Veränderung des Schweißchlorid-Wertes von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode</i></p> <p>Die Analyse dieser Variable erfolgte auf analoge Weise zur primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt. In diesem Modell wurde jedoch FEV₁% durch Schweiß-Chlorid ersetzt.</p> <p>Der geschätzte Mittelwert der absoluten Veränderung des Schweißchlorid-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und einem zweiseitigem p-Wert dargestellt. Auf analoge Weise wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und dem p-Wert aufgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurde mittels deskriptiver Statistik die Rohwerte und die absolute Veränderung des Schweißchlorid-Wertes von Studienbeginn bis zu den Post-Studienbeginn Visiten (Woche 4 und Woche 8), der mittlere Schweißchlorid-Wert zu Woche 4 und Woche 8 und die mittlere absolute Veränderung des Schweißchlorid-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 zusammenfassend dargestellt. Es wurde kein kumulativer Verteilungsplot für diesen Endpunkt erstellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (≥ 12 und < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre) • FEV₁%-Wert zu Studienbeginn (< 40, ≥ 40 bis < 70 und ≥ 70) • RF Mutation (Klasse V nicht-anerkannter Splice und Klassen II bis IV RF) • Geschlecht • Region (Nordamerika und Europa – Europa beinhaltet Israel und Australien) • Verwendung von inhalativen Antibiotika (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativen Bronchodilatoren (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativen Kortikosteroide (Ja/Nein) • Verwendung von Azithromycin (Ja/Nein) • Kolonisierung mit <i>P. aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening (positiv,negativ)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
Resultate																		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart 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	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>IVA</th> <th>TEZ/ IVA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rando- misiert</td> <td>165</td> <td>164</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>Safety Set</td> <td>162</td> <td>157</td> <td>162</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>161</td> <td>56</td> <td>161</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo	IVA	TEZ/ IVA	Rando- misiert	165	164	167	Safety Set	162	157	162	FAS	161	56	161
	Placebo	IVA	TEZ/ IVA															
Rando- misiert	165	164	167															
Safety Set	162	157	162															
FAS	161	56	161															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle																
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 27. März 2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Ende:</i> 16. Februar 2017 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)																
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur Woche 24																
a: nach CONSORT 2010.																		

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



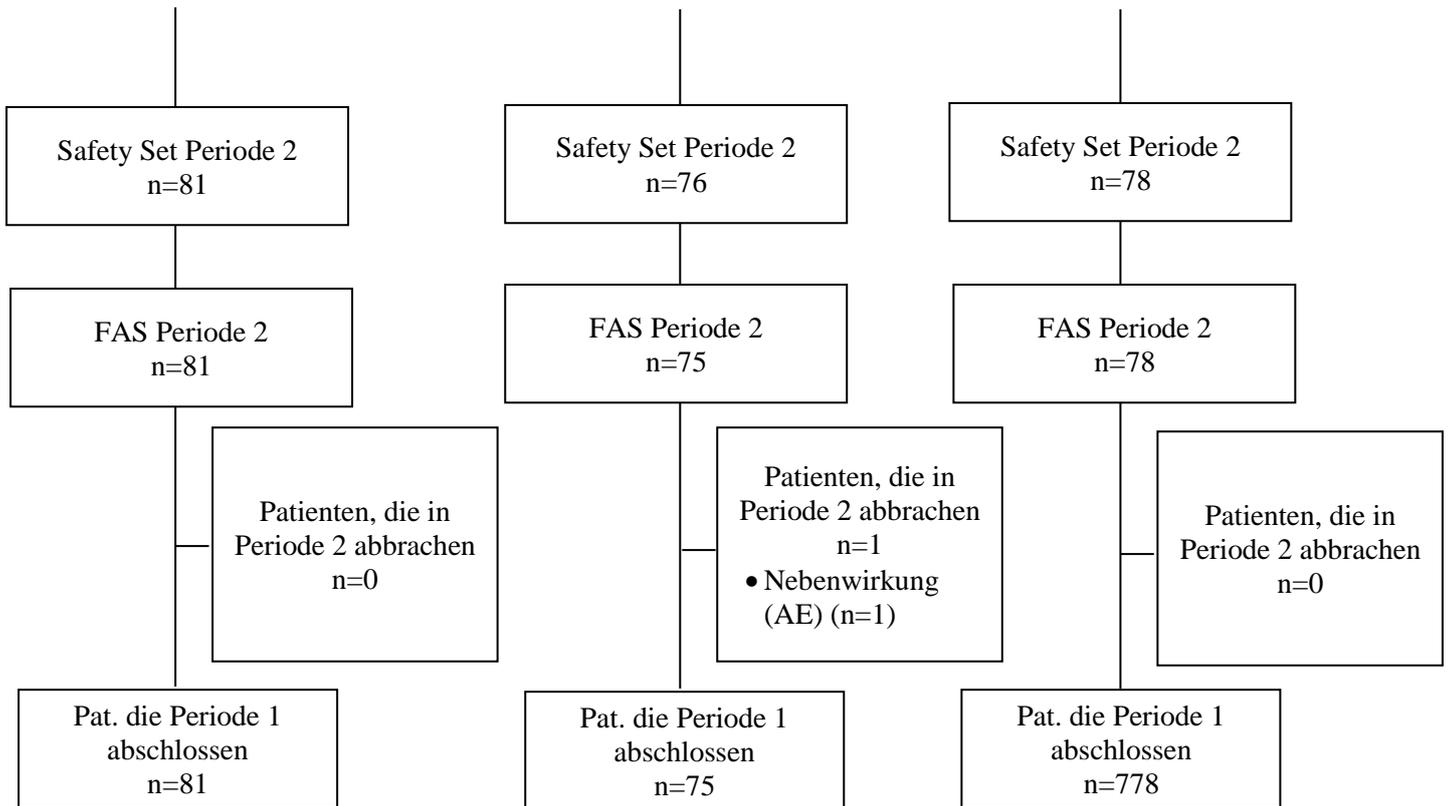


Abbildung 4-8: Flow-Chart der Studie VX14-661-108

Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor anhand von Langzeitdaten bei CF-Patienten mit einer homzygoten oder heterozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p>sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von Tezacaftor/Ivacaftor in der <i>Treatment Cohort</i>. • Untersuchung der Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor nach Ende der Behandlung in der <i>Observational Cohort</i>.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase-3 <i>Rollover</i> Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Version 2.0 vom 27.05.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einfügen der Erlaubnis, dass Patienten, die in der Studie VX14-661-110 an der <i>Treatment Cohort</i> teilnehmen, auch für andere Studien von Vertex mit CFTR Modulatoren gescreent werden dürfen; sowie die Möglichkeit, dass Patienten, die ihre Teilnahme an der Studie VX14-661-110 unterbrochen haben, um an einer anderen Studie von Vertex teilzunehmen, wieder in die Studie VX14-661-110 aufgenommen werden können. • Erweiterung der Liste der Vorgängerstudien, aus denen die Patienten eingeschlossen werden können. <p>Amendment 2 (Version 3.0 vom 25.05.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns: Ergänzung von Teil B, um die Liste der Vorgängerstudien, aus denen die Patienten eingeschlossen werden können, zu erweitern. • Statistischer Analyseplan für Teil A wurde überarbeitet. • Statistischer Analyseplan für Teil B wurde ergänzt. <p>Amendment 3 (Version 4.0 vom 29.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns: Ergänzung von Teil C, um weitere Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Patienten in Teil B zu untersuchen. • Der Endpunkt „Analyse der Änderungsrate für Spirometrie-Daten“ wurde aus Teil B gestrichen. • In der Beschreibung zu Teil B, dass Teil A gegebenenfalls noch einmal analysiert wird, um Patienten der Studie VX15-661-112 zu berücksichtigen, wurde entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) und wenn angemessen, eine Zustimmungserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Patient hat sein Einverständnis in einer der Vorgängerstudien nicht widerrufen. 3. In der Lage zu sein, Protokollanforderungen, Einschränkungen und Hinweise zu verstehen und einzuhalten und Eignung die Studie wie geplant zu beenden (nach Beurteilung des Prüfarztes und Vertex, basierend u.a. auf der individuellen Studiencompliance der Vorgängerstudien). <p>Kriterien für die <i>Treatment Cohort</i> (alle Kriterien müssen erfüllt sein):</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Ausgewählt für die <i>Treatment Cohort</i> 5. Vollendete Behandlung in einer der Vorgängerstudien (103, 106, 107, 108 oder 109); vollendete Behandlung inkl. Safety-Follow-Up für Patienten der Studie 111 bzw. anderer Studien von Vertex mit Tezacaftor/Ivacaftor (Studien 101, 112 und 113 sind nicht geeignete Vorgängerstudien). 6. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit. <p>Kriterien für den Wiedereinschluss in die <i>Treatment Cohort</i> (alle Kriterien müssen erfüllt sein):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mind. 4-wöchige vorangegangene Behandlung mit der Studienmedikation bevor Abbruch der Teilnahme an der Studie 110, um an einer anderen Vertex-Studie teilzunehmen (keine LUM/IVA-Studien oder IVA-Monostudien) 2. Vollendeter letzter Studienbesuch an einer geeigneten Vertex-Studie bevor Wiederaufnahme in die Studie 110. 3. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit. 4. Patienten, die die Studie 110 wiederholt abgebrochen haben, dürfen kein zweites Mal wieder eingeschlossen werden. <p>Kriterien für die <i>Observational Cohort</i> (alle Kriterien müssen erfüllt sein):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. < 18 Jahre (bei Einschluss in die Vorgängerstudie) 2. Vollendete Behandlung in einer der Vorgängerstudien (103, 106, 107, 108 oder 109); vollendete Behandlung inkl. Safety-Follow-Up für Patienten der Studie 111 bzw. anderer Studien von Vertex mit Tezacaftor/Ivacaftor (Studien 101, 112 und 113 sind nicht geeignete Vorgängerstudien); jedoch nicht für die <i>Treatment Cohort</i> ausgewählt. 3. Mind. 4-wöchige vorangegangene Behandlung mit der Studienmedikation bevor Abbruch der Teilnahme an der Studie 110, um an einer anderen Vertex-Studie teilzunehmen (keine LUM/IVA-Studien oder IVA-

		<p>Monostudien); jedoch nicht für die <i>Treatment Cohort</i> ausgewählt.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. Zum Beispiel: Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte (z. B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie [ventrikuläre und Vorhofflimmern] in der Vorgeschichte, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse [Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntrauma] und autonome Neuropathie). 2. Schwangere und stillende Frauen: Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest an Tag 1 und vor Verabreichen der ersten Studienmedikation vorliegen. 3. Sexuell aktive Patienten mit der Fähigkeit zur Fortpflanzung, die nicht bereit sind, die Anforderungen zur Empfängnisverhütung zu befolgen. 4. Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation, die im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten birgt, z.B: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit bekannter Allergie oder Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation. • Abnormale Leberfunktion, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatte. • Abnormale EKG-Werte (z.B. QTc > 450 msec) während der Behandlung mit der Studienmedikation, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatten. • Weitere schwere oder lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Studienmedikation in einer der Vorgängerstudien. 5. Bekannte schlechte Compliance in einer der Vorgängerstudien. 6. Teilnahme an einer anderen als der laut Protokoll geeigneten Vorgängerstudien oder Einnahme eines anderen zugelassenen CFTR Modulators (z.B. Kalydeco). 7. Patienten, die an einer Studie mit mehr als einer verblindeten Studienperiode teilgenommen hatten und die nicht alle diese abgeschlossen hatten, sind nicht geeignet in die <i>Treatment Cohort</i> eingeschlossen zu werden. Sie können jedoch in die <i>Observational Cohort</i>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen werden, wenn die Einschlusskriterien hierfür erfüllt sind. 8. Bereits erfolgter Wiedereinschluss in die <i>Treatment Cohort</i> .
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie (168 Zentren in Nordamerika, Europa, Israel und Australien).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<i>Treatment Cohort:</i> Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg qd/150 mg q12h, oral verabreicht (morgens: Kombinationstablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg; abends: IVA-Monotablette 150 mg) <i>Observational Cohort:</i> keine Verabreichung der Studienmedikation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte (<i>Treatment Cohort</i>): Sicherheit und Verträglichkeit basierend auf unerwünschten Ereignissen, ophthalmologischen Untersuchungen (bei Patienten < 18 Jahre zu Studienbeginn der Vorgängerstudie), Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie Sekundäre Endpunkte (<i>Treatment Cohort</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FEV₁% (absolut und relativ) • Veränderung des BMI, BMI z-Scores (< 20 Jahre), CFQ-R „Atmungssystem“, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score (< 20 Jahre), Körpergröße z-Score (< 20 Jahre) • Inzidenz pulmonaler Exazerbationen • Zeit bis zur ersten Exazerbation • Pharmakokinetik Sekundäre Endpunkte (<i>Observational Cohort</i>): Sicherheit basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten aus den Analysesets, die zuvor an einer der noch laufenden verblindeten Studien 109 oder 111 teilgenommen hatten. • Analysen zur Wirksamkeit umfassen keine Patienten der Studie 107, die vorzeitig beendet wurde. • Zusammenfassende Statistiken wurden für neu definierte Gruppen (Placebo → TEZ/IVA, Active → TEZ/IVA, gesamt) angegeben. • Definition, welche Werte als Baseline-Werte gelten. • Rate der pulmonalen Exazerbationen: Anzahl der PE als abhängige Variable (nicht die pro Jahr berechneten); Aufnahme einer Offset-Variablen. • Poisson-Regression anstelle von negativer Binomialregression, falls das Modell dieser nicht konvergierte. • Definition der Safety Follow-Up Zeitfenster für die Interimanalyse 1.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es kamen ca. 1375 potentielle Studienteilnehmer aus den Vorgängerstudien in Frage, um in diese Verlängerungsstudie eingeschlossen zu werden. Bei 1375 Patienten und einer angenommenen Inzidenzrate von 40% würde sich folgendes 95% Konfidenzintervall ergeben: [0,374 – 0,426]. Dies wurde als geeignet für die Studienziele erachtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen konnten jederzeit durchgeführt werden. Es waren keine expliziten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend
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	nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	nicht zutreffend
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?	Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie, d.h. weder der Patient noch der Behandler waren verblindet bzgl. der Studienmedikation.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Endpunkte zur Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen gegenüber Baseline (Studie 106): MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) mit den folgenden festen Effekten: Behandlung in der Vorgängerstudie, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie), Baseline-Wert×Studienzeitpunkt: LS Means ± SE, 95% KI, deskriptive Statistiken pro Studienzeitpunkt, grafische Darstellung. • Änderungen gegenüber Baseline (Studie 108): MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) mit den folgenden festen Effekten: Behandlung in der Vorgängerstudie, Periode, Studienzeitpunkt (innerhalb der Periode), Behandlung×Studienzeitpunkt, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie): LS Means ± SE, 95% KI, deskriptive Statistiken pro Studienzeitpunkt, grafische Darstellung. • Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Studie 106): negative Binomialregression mit den folgenden Variablen: Behandlung in der Vorgängerstudie, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie); Logarithmus der Dauer des PE-Analysezeitraums als Offset: Bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nichtkonvergieren des Modells wird Poisson-Regression angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Studie 106): negative Binomialregression mit den folgenden Variablen: Behandlung in der Vorgängerstudie, Restfunktions-Mutation, Geschlecht, Baseline-Wert (Vorgängerstudie); Logarithmus der Dauer des PE-Analysezeitraums als Offset: Bei Nichtkonvergieren des Modells wird Poisson-Regression angewendet. • Zeit bis zur ersten PE: Kaplan-Meier Methode <p>Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit: Deskriptive Statistiken für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, für Laborwerte, für EKG-Ergebnisse, für Vitalzeichen, für Pulsoxymetrie, für ophthalmologische Ergebnisse sowie für den Abfall von FEV₁%, FEV₁, BMI und Körpergewicht.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen für die absolute Änderung von FEV₁% für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre) • Geschlecht. <p>Für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Subgruppenanalysen geplant für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Screening (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre) • FEV₁% bei Baseline (<40%, ≥ 40% bis <70% und ≥70%).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
Resultate																		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart 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	Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>TEZ/IVA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>n=1.044</td> </tr> <tr> <td>b,c) Safety Set total</td> <td>n=1.042</td> </tr> <tr> <td>Safety Set Studie 106</td> <td>n=NA</td> </tr> <tr> <td>Safety Set Studie 108</td> <td>n=NA</td> </tr> <tr> <td>Efficacy Set total</td> <td>n=741</td> </tr> <tr> <td>Efficacy Set Studie 106</td> <td>n=459</td> </tr> <tr> <td>Efficacy Set Studie 108</td> <td>n=226</td> </tr> </tbody> </table>		TEZ/IVA	a) Randomisiert	n=1.044	b,c) Safety Set total	n=1.042	Safety Set Studie 106	n=NA	Safety Set Studie 108	n=NA	Efficacy Set total	n=741	Efficacy Set Studie 106	n=459	Efficacy Set Studie 108	n=226
	TEZ/IVA																	
a) Randomisiert	n=1.044																	
b,c) Safety Set total	n=1.042																	
Safety Set Studie 106	n=NA																	
Safety Set Studie 108	n=NA																	
Efficacy Set total	n=741																	
Efficacy Set Studie 106	n=459																	
Efficacy Set Studie 108	n=226																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.																
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: <i>Beginn:</i> 31.08.2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) <i>Datenbankschluss Interimsanalyse1-Teil A:</i> 06.03.2017 <i>Datenbankschluss Interimsanalyse2-Teil A:</i> 14.11.2017 <i>Datenbankschluss Finale Analyse-Teil A:</i> 31.05.2019																
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Teil A der Studie ist abgeschlossen.																
a: nach CONSORT 2010.																		

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

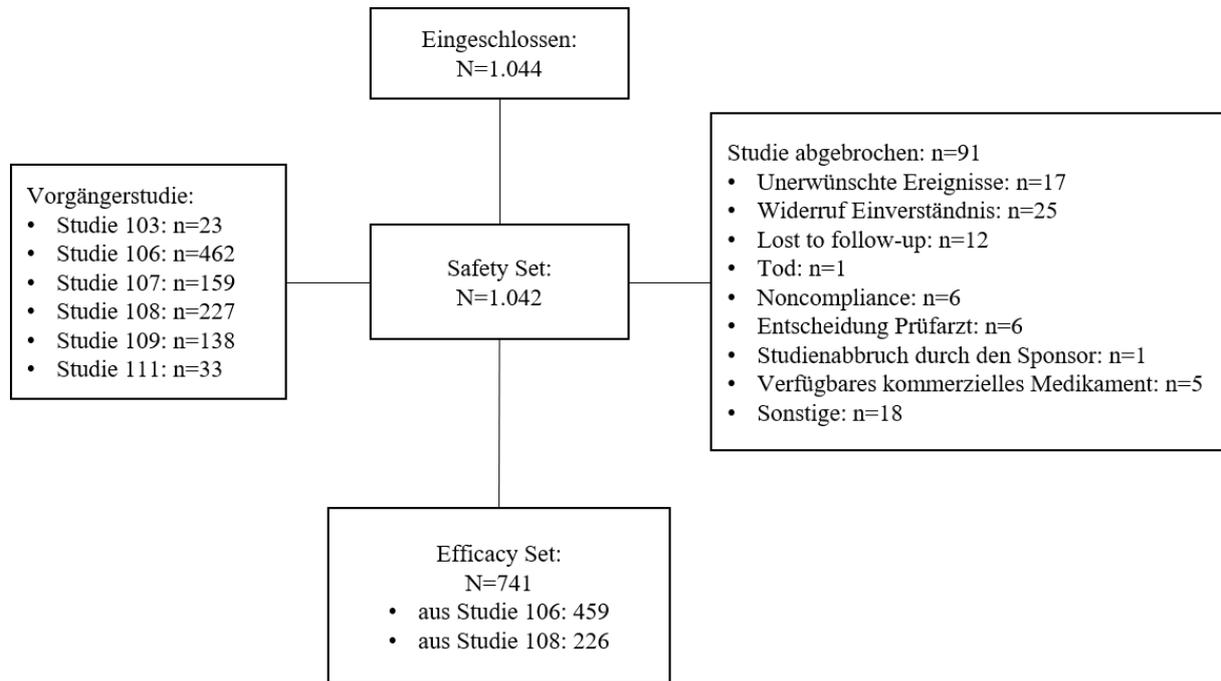


Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie VX14-661-110

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 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-108

Studie: VX14-661-108

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-661-108	A

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: 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:

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:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen, d.h. weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen, d.h. weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen externen Anbieter vorab

mittels eines computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX14-661-108 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen. Ein potentieller Carry-Over-Effekt kann ausgeschlossen werden wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 erläutert wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkte:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – nach SOC und PT**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Endpunkte:

- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Symptom- Domänen des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**
- **Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert der Woche 4 und Woche 8**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten selbst oder von den Eltern bzw. Betreuern erhoben, die jeweils keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-110

Studie: VX14-661-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-661-110	A

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht relevant.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

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

Nicht relevant.

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, nicht verblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete 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:

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns nach Vorgabe des G-BA als hoch verzerrt eingestuft werden muss.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkte:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung**
- **Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 96 Wochen der Verlängerungsphase sowie Responderanalysen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

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: endpunkübergreifend; 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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 Patientenzahlen 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: Weitere Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die geforderten Subgruppenanalysen vollständig dargestellt. Alle Quelldateien für die Analysen im Dossier sind in Modul 5 hinterlegt.

Table 05-1 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Male
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	63.4465 (15.7443)	63.6082 (14.1953)
Week 8		
n	66	71
Mean (SD)	61.7479 (15.9561)	71.5761 (15.7057)
Absolute Change at Week 8		
n	66	71
Mean (SD)	-0.8635 (6.6331)	7.8257 (8.2518)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-0.7964 (0.8081)	7.2691 (0.7975)
95% CI of LS Mean	(-2.3943, 0.8016)	(5.6921, 8.8460)
P-value within Treatment	0.3262	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.0654 (6.0427, 10.0881)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1859 (0.1812)
Hedge's 95% CI		0.8277, 1.5441
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-2 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Female
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	61.2504 (13.0089)	60.9666 (15.1378)
Week 8		
n	87	85
Mean (SD)	61.4236 (13.1217)	66.6720 (16.3245)
Absolute Change at Week 8		
n	87	85
Mean (SD)	0.0035 (6.5587)	5.7349 (5.6998)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	87
LS Mean (SE)	0.1256 (0.5621)	5.6730 (0.5723)
95% CI of LS Mean	(-0.9840, 1.2351)	(4.5435, 6.8025)
P-value within Treatment	0.8235	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.5474 (4.1555, 6.9393)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0353 (0.1595)
Hedge's 95% CI		0.7205, 1.3501
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-3 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	68.1953 (10.5447)	68.4160 (13.4515)
Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	68.1171 (13.6575)	80.6612 (13.2973)
Absolute Change at Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	0.8359 (12.3417)	12.4271 (8.8756)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	23	20
LS Mean (SE)	-0.7850 (1.9344)	11.6543 (2.0766)
95% CI of LS Mean	(-4.6977, 3.1278)	(7.4535, 15.8551)
P-value within Treatment	0.6871	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.4393 (6.9930, 17.8855)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.3155 (0.3320)
Hedge's 95% CI		0.6451, 1.9859
Hedge's p-value		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-4 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	61.1719 (14.6127)	61.2077 (14.7357)
Week 8		
n	131	136
Mean (SD)	60.4629 (14.2342)	67.1750 (15.8819)
Absolute Change at Week 8		
n	131	136
Mean (SD)	-0.5730 (5.0775)	5.8423 (6.3315)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	139
LS Mean (SE)	-0.1578 (0.4291)	5.5897 (0.4267)
95% CI of LS Mean	(-1.0026, 0.6869)	(4.7497, 6.4296)
P-value within Treatment	0.7133	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.7475 (4.7211, 6.7739)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1404 (0.1295)
Hedge's 95% CI		0.8854, 1.3953
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-5 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	54.6044 (9.8550)	53.4550 (9.6947)
Week 8		
n	106	103
Mean (SD)	55.4091 (11.7505)	60.4589 (12.4481)
Absolute Change at Week 8		
n	106	103
Mean (SD)	0.7326 (6.0628)	6.9095 (7.3086)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	105
LS Mean (SE)	0.8155 (0.5425)	6.7153 (0.5550)
95% CI of LS Mean	(-0.2539, 1.8848)	(5.6214, 7.8092)
P-value within Treatment	0.1343	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.8998 (4.5489, 7.2507)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0336 (0.1448)
Hedge's p-value		0.7481, 1.3190
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-6 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	78.6423 (6.1393)	78.9017 (5.1523)
Week 8		
n	47	53
Mean (SD)	75.4437 (9.0798)	85.3161 (7.7898)
Absolute Change at Week 8		
n	47	53
Mean (SD)	-2.8582 (7.0836)	6.2531 (6.5059)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	54
LS Mean (SE)	-2.9142 (0.9213)	5.8390 (0.8856)
95% CI of LS Mean	(-4.7418, -1.0866)	(4.0823, 7.5958)
P-value within Treatment	0.0021	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.7532 (6.3205, 11.1860)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.3345 (0.2157)
Hedge's p-value		0.9067, 1.7623
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-7 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	37.4652 (1.6212)	37.1904 (1.7540)
Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	38.1507 (6.5602)	42.1129 (5.3757)
Absolute Change at Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	0.7331 (6.5130)	4.7976 (5.3570)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	0.5875 (1.0869)	5.8537 (1.0363)
95% CI of LS Mean	(-1.6399, 2.8150)	(3.7279, 7.9794)
P-value within Treatment	0.5931	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.2661 (2.6484, 7.8839)
P-value vs Placebo	-	0.0012
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.2280 (0.3832)
Hedge's p-value		0.4443, 2.0118
		0.0033

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-8 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	64.7620 (12.4382)	64.9019 (12.8123)
Week 8		
n	139	141
Mean (SD)	63.9216 (12.7272)	71.7541 (14.2092)
Absolute Change at Week 8		
n	139	141
Mean (SD)	-0.4816 (6.6033)	6.8875 (7.1731)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	143
LS Mean (SE)	-0.4373 (0.5153)	6.4736 (0.5189)
95% CI of LS Mean	(-1.4517, 0.5770)	(5.4523, 7.4950)
P-value within Treatment	0.3968	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.9110 (5.6220, 8.2000)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1108 (0.1263)
Hedge's p-value		0.8622, 1.3595
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-9 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	62.9066 (14.0474)	61.6462 (14.2362)
Week 8		
n	93	93
Mean (SD)	61.3629 (14.7031)	68.2193 (16.1968)
Absolute Change at Week 8		
n	93	93
Mean (SD)	-0.9706 (6.6442)	6.6868 (6.7562)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	93
LS Mean (SE)	-0.9703 (0.6278)	6.4275 (0.6410)
95% CI of LS Mean	(-2.2089, 0.2682)	(5.1628, 7.6921)
P-value within Treatment	0.1239	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.3978 (5.7802, 9.0154)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1918 (0.1569)
Hedge's 95% CI		0.8822, 1.5014
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-10 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	61.1766 (14.6634)	62.8702 (15.5122)
Week 8		
n	60	63
Mean (SD)	61.8745 (13.9381)	69.9148 (16.2340)
Absolute Change at Week 8		
n	60	63
Mean (SD)	0.5598 (6.4319)	6.6861 (7.4759)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	0.8014 (0.7173)	6.3309 (0.7034)
95% CI of LS Mean	(-0.6183, 2.2211)	(4.9388, 7.7229)
P-value within Treatment	0.2661	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.5295 (3.8387, 7.2202)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9636 (0.1851)
Hedge's 95% CI		0.5974, 1.3299
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-11 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: North America
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	63.6536 (14.8349)	64.3675 (15.0641)
Week 8		
n	77	80
Mean (SD)	62.3261 (15.1229)	70.5232 (17.0553)
Absolute Change at Week 8		
n	77	80
Mean (SD)	-1.1215 (5.9743)	6.3161 (6.8866)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-0.9480 (0.6613)	5.8255 (0.6675)
95% CI of LS Mean	(-2.2541, 0.3582)	(4.5071, 7.1438)
P-value within Treatment	0.1537	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.7735 (5.0342, 8.5127)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1240 (0.1679)
Hedge's p-value		0.7924, 1.4556
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-12 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: Europe
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	60.7296 (13.6038)	59.9006 (14.1390)
Week 8		
n	76	76
Mean (SD)	60.7909 (13.6082)	67.1995 (15.1315)
Absolute Change at Week 8		
n	76	76
Mean (SD)	0.3905 (7.1063)	7.0764 (7.2068)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	78
LS Mean (SE)	0.3059 (0.6789)	6.9822 (0.6790)
95% CI of LS Mean	(-1.0355, 1.6473)	(5.6406, 8.3237)
P-value within Treatment	0.6529	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6762 (5.0500, 8.3025)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1079 (0.1712)
Hedge's 95% CI		0.7696, 1.4462
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-13 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	58.3129 (14.9740)	56.7596 (14.5598)
Week 8		
n	47	49
Mean (SD)	55.5710 (14.2149)	62.4694 (16.2749)
Absolute Change at Week 8		
n	47	49
Mean (SD)	-1.7053 (6.3010)	5.7097 (6.4848)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-1.4982 (0.7737)	5.1591 (0.7809)
95% CI of LS Mean	(-3.0343, 0.0378)	(3.6088, 6.7095)
P-value within Treatment	0.0558	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6574 (4.7682, 8.5465)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.2079 (0.2171)
Hedge's p-value		0.7769, 1.6389 <0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:29
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-14 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	63.9783 (13.6554)	64.5053 (14.2468)
Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	64.2206 (13.6727)	71.8507 (15.3299)
Absolute Change at Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	0.2214 (6.6478)	7.1338 (7.2540)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	110
LS Mean (SE)	0.3138 (0.5905)	6.9027 (0.5909)
95% CI of LS Mean	(-0.8502, 1.4777)	(5.7380, 8.0673)
P-value within Treatment	0.5958	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.5889 (5.1097, 8.0682)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0599 (0.1436)
Hedge's 95% CI		0.7769, 1.3428
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-15 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	61.7352 (14.0489)	61.5695 (14.8331)
Week 8		
n	134	137
Mean (SD)	61.1682 (13.7599)	68.4882 (16.4754)
Absolute Change at Week 8		
n	134	137
Mean (SD)	-0.2310 (6.1856)	6.8589 (7.1292)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	140	140
LS Mean (SE)	-0.0632 (0.4992)	6.4536 (0.4996)
95% CI of LS Mean	(-1.0460, 0.9195)	(5.4701, 7.4372)
P-value within Treatment	0.8993	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.5168 (5.3184, 7.7153)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0998 (0.1279)
Hedge's p-value		0.8480, 1.3517
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-16 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	65.6290 (15.7403)	66.2261 (13.7024)
Week 8		
n	19	19
Mean (SD)	64.3514 (18.2725)	71.9023 (13.8888)
Absolute Change at Week 8		
n	19	19
Mean (SD)	-1.3543 (9.0607)	5.4439 (6.3193)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	19
LS Mean (SE)	-1.8155 (1.4915)	4.8917 (1.5325)
95% CI of LS Mean	(-4.8434, 1.2124)	(1.7805, 8.0028)
P-value within Treatment	0.2317	0.0030
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.7071 (2.2976, 11.1167)
P-value vs Placebo	-	0.0042
Hedge's G (SD)		0.9843 (0.3330)
Hedge's 95% CI		0.3095, 1.6591
Hedge's p-value		0.0054

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-17 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	63.1737 (13.1232)	63.3794 (13.5394)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	60.9056 (13.5828)	69.0515 (15.8535)
Absolute Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	-1.4990 (6.5093)	5.7657 (6.7384)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	83	76
LS Mean (SE)	-1.0895 (0.6713)	5.4577 (0.6998)
95% CI of LS Mean	(-2.4156, 0.2367)	(4.0754, 6.8401)
P-value within Treatment	0.1066	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.5472 (4.8872, 8.2072)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0667 (0.1689)
Hedge's 95% CI		0.7330, 1.4004
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-18 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	61.1772 (15.4540)	60.9907 (15.7749)
Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	62.2477 (15.1948)	68.7638 (16.5847)
Absolute Change at Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	0.8032 (6.4957)	7.5613 (7.2334)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	0.5427 (0.6738)	7.2124 (0.6491)
95% CI of LS Mean	(-0.7882, 1.8736)	(5.9301, 8.4946)
P-value within Treatment	0.4218	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6697 (4.9469, 8.3924)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1226 (0.1695)
Hedge's 95% CI		0.7878, 1.4574
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-19 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	61.4110 (14.6016)	61.6211 (14.4234)
Week 8		
n	85	94
Mean (SD)	61.0577 (14.2580)	68.3272 (15.6919)
Absolute Change at Week 8		
n	85	94
Mean (SD)	-0.3647 (5.8420)	6.6167 (6.6557)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	97
LS Mean (SE)	-0.0175 (0.5910)	6.1604 (0.5731)
95% CI of LS Mean	(-1.1835, 1.1485)	(5.0297, 7.2912)
P-value within Treatment	0.9764	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.1780 (4.8356, 7.5203)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0936 (0.1563)
Hedge's 95% CI		0.7851, 1.4020
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-20 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	63.2429 (13.8854)	62.9674 (15.2936)
Week 8		
n	68	62
Mean (SD)	62.1958 (14.5760)	69.7785 (16.9879)
Absolute Change at Week 8		
n	68	62
Mean (SD)	-0.3777 (7.4521)	6.7924 (7.6218)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.4212 (0.7734)	6.6757 (0.8227)
95% CI of LS Mean	(-1.9514, 1.1090)	(5.0478, 8.3036)
P-value within Treatment	0.5870	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.0969 (4.9798, 9.2141)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0899 (0.1859)
Hedge's p-value		0.7221, 1.4577
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-21 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	59.0504 (13.9213)	58.7760 (14.7346)
Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	58.1484 (14.8689)	64.7498 (16.0903)
Absolute Change at Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	-0.9021 (6.4761)	6.2758 (7.0073)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.5475 (0.6884)	6.0281 (0.7293)
95% CI of LS Mean	(-1.9097, 0.8147)	(4.5851, 7.4711)
P-value within Treatment	0.4280	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.5756 (4.7438, 8.4074)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1366 (0.1870)
Hedge's p-value		0.7667, 1.5065
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-22 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	64.6561 (14.1379)	64.2596 (14.4138)
Week 8		
n	83	95
Mean (SD)	64.4438 (13.3436)	71.5714 (15.7507)
Absolute Change at Week 8		
n	83	95
Mean (SD)	0.0779 (6.6784)	6.9502 (7.0722)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	97
LS Mean (SE)	-0.1158 (0.6564)	6.5899 (0.6336)
95% CI of LS Mean	(-1.4108, 1.1793)	(5.3399, 7.8400)
P-value within Treatment	0.8602	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.7057 (5.1134, 8.2979)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0713 (0.1559)
Hedge's 95% CI		0.7637, 1.3790
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-23 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	59.3525 (14.4302)	59.2211 (13.7786)
Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	58.6335 (14.5584)	65.7324 (15.9231)
Absolute Change at Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	-0.4419 (6.6599)	6.6465 (6.6115)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	-0.6273 (0.6208)	6.4277 (0.6113)
95% CI of LS Mean	(-1.8523, 0.5976)	(5.2215, 7.6339)
P-value within Treatment	0.3136	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.0550 (5.4344, 8.6756)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1795 (0.1579)
Hedge's p-value		0.8680, 1.4911
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-24 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative
 Unit for Absolute Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1: percentage points

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	66.0407 (13.2244)	66.4707 (15.1438)
Week 8		
n	65	61
Mean (SD)	65.5303 (13.1947)	73.8433 (15.4409)
Absolute Change at Week 8		
n	65	61
Mean (SD)	-0.2737 (6.5285)	6.7489 (7.6977)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	64
LS Mean (SE)	0.1027 (0.7512)	6.3761 (0.7698)
95% CI of LS Mean	(-1.3839, 1.5892)	(4.8529, 7.8994)
P-value within Treatment	0.8915	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.2735 (4.4376, 8.1094)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0097 (0.1840)
Hedge's p-value		0.6457, 1.3736
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 05-25 sp-ppfev1-abs-mmrn-atthrowk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.0367
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	<0.0001
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.0436
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.2351
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.1314
Region (North America vs. Europe)[2]	0.9993
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.8328
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.7076
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.9513
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.5792
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.8936
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.5672

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-abs-mmrn-atthrowk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:30

Footnotes:

-[1] P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

-[2] P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-1 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Male
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	63.4465 (15.7443)	63.6082 (14.1953)
Week 8		
n	66	71
Mean (SD)	61.7479 (15.9561)	71.5761 (15.7057)
Relative Change at Week 8		
n	66	71
Mean (SD)	-1.0965 (11.3802)	13.2374 (15.3109)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-1.0873 (1.3740)	12.3620 (1.3556)
95% CI of LS Mean	(-3.8042, 1.6296)	(9.6815, 15.0425)
P-value within Treatment	0.4301	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.4493 (9.9513, 16.9473)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1633 (0.1807)
Hedge's 95% CI		0.8061, 1.5204
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-2 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Female
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	61.2504 (13.0089)	60.9666 (15.1378)
Week 8		
n	87	85
Mean (SD)	61.4236 (13.1217)	66.6720 (16.3245)
Relative Change at Week 8		
n	87	85
Mean (SD)	0.4766 (10.5021)	9.8711 (10.2272)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	90	87
LS Mean (SE)	0.6655 (0.9271)	9.9435 (0.9438)
95% CI of LS Mean	(-1.1644, 2.4954)	(8.0806, 11.8064)
P-value within Treatment	0.4739	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.2780 (6.9784, 11.5776)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0499 (0.1598)
Hedge's 95% CI		0.7346, 1.3652
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-3 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	68.1953 (10.5447)	68.4160 (13.4515)
Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	68.1171 (13.6575)	80.6612 (13.2973)
Relative Change at Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	2.0484 (18.1326)	19.9399 (16.8634)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	23	20
LS Mean (SE)	-0.1879 (3.0146)	18.8687 (3.2448)
95% CI of LS Mean	(-6.2856, 5.9098)	(12.3054, 25.4320)
P-value within Treatment	0.9506	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	19.0566 (10.2400, 27.8732)
P-value vs Placebo	-	0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.2916 (0.3309)
Hedge's p-value		0.6234, 1.9598
		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-4 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	61.1719 (14.6127)	61.2077 (14.7357)
Week 8		
n	131	136
Mean (SD)	60.4629 (14.2342)	67.1750 (15.8819)
Relative Change at Week 8		
n	131	136
Mean (SD)	-0.5799 (9.1825)	10.1478 (11.7249)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	137	139
LS Mean (SE)	0.0032 (0.7469)	9.8771 (0.7426)
95% CI of LS Mean	(-1.4673, 1.4736)	(8.4152, 11.3390)
P-value within Treatment	0.9966	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.8739 (8.0645, 11.6834)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1256 (0.1293)
Hedge's p-value		0.8711, 1.3800
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-5 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	54.6044 (9.8550)	53.4550 (9.6947)
Week 8		
n	106	103
Mean (SD)	55.4091 (11.7505)	60.4589 (12.4481)
Relative Change at Week 8		
n	106	103
Mean (SD)	1.3219 (11.2507)	13.1547 (14.3537)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	110	105
LS Mean (SE)	1.4346 (1.0314)	12.9204 (1.0555)
95% CI of LS Mean	(-0.5984, 3.4676)	(10.8398, 15.0010)
P-value within Treatment	0.1657	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.4858 (8.8760, 14.0957)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0582 (0.1452)
Hedge's p-value		0.7719, 1.3444
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-6 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	78.6423 (6.1393)	78.9017 (5.1523)
Week 8		
n	47	53
Mean (SD)	75.4437 (9.0798)	85.3161 (7.7898)
Relative Change at Week 8		
n	47	53
Mean (SD)	-3.6388 (9.2126)	7.9993 (8.4227)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	50	54
LS Mean (SE)	-3.7290 (1.1966)	7.4833 (1.1502)
95% CI of LS Mean	(-6.1027, -1.3553)	(5.2016, 9.7651)
P-value within Treatment	0.0024	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.2123 (8.0559, 14.3688)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.3161 (0.2151)
Hedge's 95% CI		0.8894, 1.7428
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-7 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	37.4652 (1.6212)	37.1904 (1.7540)
Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	38.1507 (6.5602)	42.1129 (5.3757)
Relative Change at Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	2.0372 (17.3058)	12.9798 (14.5852)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	1.6006 (2.9547)	15.8593 (2.8159)
95% CI of LS Mean	(-4.4543, 7.6555)	(10.0844, 21.6341)
P-value within Treatment	0.5923	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.2586 (7.1002, 21.4171)
P-value vs Placebo	-	0.0012
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.2234 (0.3830)
Hedge's p-value		0.4402, 2.0066
		0.0034

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-8 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	64.7620 (12.4382)	64.9019 (12.8123)
Week 8		
n	139	141
Mean (SD)	63.9216 (12.7272)	71.7541 (14.2092)
Relative Change at Week 8		
n	139	141
Mean (SD)	-0.4275 (10.0814)	11.2354 (12.7095)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	145	143
LS Mean (SE)	-0.4437 (0.8462)	10.5658 (0.8521)
95% CI of LS Mean	(-2.1093, 1.2220)	(8.8886, 12.2431)
P-value within Treatment	0.6005	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.0095 (8.8717, 13.1474)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.0776 (0.1258)
Hedge's p-value		0.8299, 1.3253 <0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-9 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	62.9066 (14.0474)	61.6462 (14.2362)
Week 8		
n	93	93
Mean (SD)	61.3629 (14.7031)	68.2193 (16.1968)
Relative Change at Week 8		
n	93	93
Mean (SD)	-1.4509 (10.7626)	11.2200 (11.8648)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	97	93
LS Mean (SE)	-1.2918 (1.0034)	10.9269 (1.0249)
95% CI of LS Mean	(-3.2713, 0.6877)	(8.9050, 12.9488)
P-value within Treatment	0.1995	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.2187 (9.5930, 14.8444)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.2314 (0.1577)
Hedge's 95% CI		0.9202, 1.5426
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-10 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	61.1766 (14.6634)	62.8702 (15.5122)
Week 8		
n	60	63
Mean (SD)	61.8745 (13.9381)	69.9148 (16.2340)
Relative Change at Week 8		
n	60	63
Mean (SD)	1.7338 (10.8688)	11.6735 (14.2981)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	1.6428 (1.2855)	11.2478 (1.2590)
95% CI of LS Mean	(-0.9015, 4.1870)	(8.7560, 13.7396)
P-value within Treatment	0.2037	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.6051 (6.4681, 12.7420)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9346 (0.1845)
Hedge's 95% CI		0.5695, 1.2997
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-11 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: North America
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	63.6536 (14.8349)	64.3675 (15.0641)
Week 8		
n	77	80
Mean (SD)	62.3261 (15.1229)	70.5232 (17.0553)
Relative Change at Week 8		
n	77	80
Mean (SD)	-1.7174 (9.1116)	10.2101 (11.7078)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-1.3485 (1.0748)	9.6065 (1.0847)
95% CI of LS Mean	(-3.4711, 0.7742)	(7.4642, 11.7488)
P-value within Treatment	0.2115	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.9549 (8.0752, 13.8347)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1186 (0.1678)
Hedge's 95% CI		0.7873, 1.4500
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-12 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: Europe
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	60.7296 (13.6038)	59.9006 (14.1390)
Week 8		
n	76	76
Mean (SD)	60.7909 (13.6082)	67.1995 (15.1315)
Relative Change at Week 8		
n	76	76
Mean (SD)	1.3334 (12.2912)	12.6590 (13.9387)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	78	78
LS Mean (SE)	1.0357 (1.1590)	12.5274 (1.1591)
95% CI of LS Mean	(-1.2541, 3.3255)	(10.2373, 14.8175)
P-value within Treatment	0.3729	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.4917 (8.7525, 14.2310)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1171 (0.1714)
Hedge's 95% CI		0.7785, 1.4558
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-13 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	58.3129 (14.9740)	56.7596 (14.5598)
Week 8		
n	47	49
Mean (SD)	55.5710 (14.2149)	62.4694 (16.2749)
Relative Change at Week 8		
n	47	49
Mean (SD)	-2.5401 (10.5885)	10.3495 (12.9428)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-2.0156 (1.3683)	9.7629 (1.3827)
95% CI of LS Mean	(-4.7320, 0.7007)	(7.0178, 12.5080)
P-value within Treatment	0.1440	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.7785 (8.1691, 15.3879)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.2077 (0.2171)
Hedge's 95% CI		0.7768, 1.6387
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-14 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	63.9783 (13.6554)	64.5053 (14.2468)
Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	64.2206 (13.6727)	71.8507 (15.3299)
Relative Change at Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	0.8347 (10.8969)	11.8857 (12.8540)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	110	110
LS Mean (SE)	0.7737 (0.9759)	11.6396 (0.9764)
95% CI of LS Mean	(-1.1499, 2.6972)	(9.7150, 13.5641)
P-value within Treatment	0.4288	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.8659 (8.3883, 13.3435)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0577 (0.1435)
Hedge's 95% CI		0.7748, 1.3405
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-15 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	61.7352 (14.0489)	61.5695 (14.8331)
Week 8		
n	134	137
Mean (SD)	61.1682 (13.7599)	68.4882 (16.4754)
Relative Change at Week 8		
n	134	137
Mean (SD)	0.0913 (9.9393)	11.7344 (13.1851)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	140	140
LS Mean (SE)	0.2332 (0.8428)	11.2376 (0.8434)
95% CI of LS Mean	(-1.4259, 1.8923)	(9.5772, 12.8979)
P-value within Treatment	0.7822	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.0044 (8.9262, 13.0826)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		1.1001 (0.1279)
Hedge's p-value		0.8483, 1.3520
		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-16 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	65.6290 (15.7403)	66.2261 (13.7024)
Week 8		
n	19	19
Mean (SD)	64.3514 (18.2725)	71.9023 (13.8888)
Relative Change at Week 8		
n	19	19
Mean (SD)	-2.2709 (16.2691)	9.0148 (10.1858)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	20	19
LS Mean (SE)	-2.6469 (2.4416)	7.9974 (2.5096)
95% CI of LS Mean	(-7.6038, 2.3100)	(2.9027, 13.0922)
P-value within Treatment	0.2858	0.0030
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.6443 (3.4046, 17.8841)
P-value vs Placebo	-	0.0055
Hedge's G (SD)		0.9541 (0.3319)
Hedge's 95% CI		0.2816, 1.6266
Hedge's p-value		0.0067

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-17 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	63.1737 (13.1232)	63.3794 (13.5394)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	60.9056 (13.5828)	69.0515 (15.8535)
Relative Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	-2.3671 (10.3496)	9.2465 (11.4165)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	83	76
LS Mean (SE)	-1.6525 (1.0517)	8.8966 (1.0961)
95% CI of LS Mean	(-3.7302, 0.4251)	(6.7315, 11.0618)
P-value within Treatment	0.1182	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.5492 (7.9615, 13.1368)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0972 (0.1696)
Hedge's 95% CI		0.7622, 1.4321
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-18 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	61.1772 (15.4540)	60.9907 (15.7749)
Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	62.2477 (15.1948)	68.7638 (16.5847)
Relative Change at Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	2.0497 (11.0297)	13.4520 (13.8571)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	1.5475 (1.1818)	12.9159 (1.1377)
95% CI of LS Mean	(-0.7869, 3.8818)	(10.6686, 15.1631)
P-value within Treatment	0.1923	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.3684 (8.2810, 14.4558)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0914 (0.1689)
Hedge's 95% CI		0.7578, 1.4249
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-19 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	61.4110 (14.6016)	61.6211 (14.4234)
Week 8		
n	85	94
Mean (SD)	61.0577 (14.2580)	68.3272 (15.6919)
Relative Change at Week 8		
n	85	94
Mean (SD)	-0.0658 (9.8257)	11.3849 (12.2891)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	90	97
LS Mean (SE)	0.5178 (0.9939)	10.7438 (0.9643)
95% CI of LS Mean	(-1.4432, 2.4789)	(8.8412, 12.6464)
P-value within Treatment	0.6030	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.2260 (7.9867, 12.4653)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0760 (0.1560)
Hedge's 95% CI		0.7682, 1.3839
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-20 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	63.2429 (13.8854)	62.9674 (15.2936)
Week 8		
n	68	62
Mean (SD)	62.1958 (14.5760)	69.7785 (16.9879)
Relative Change at Week 8		
n	68	62
Mean (SD)	-0.3723 (12.1452)	11.4308 (13.7834)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.4841 (1.2832)	11.2890 (1.3657)
95% CI of LS Mean	(-3.0230, 2.0549)	(8.5867, 13.9914)
P-value within Treatment	0.7066	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.7731 (8.2015, 15.3447)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0894 (0.1859)
Hedge's 95% CI		0.7216, 1.4572
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-21 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	59.0504 (13.9213)	58.7760 (14.7346)
Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	58.1484 (14.8689)	64.7498 (16.0903)
Relative Change at Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	-1.4055 (11.2915)	11.4541 (14.5221)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.8531 (1.2678)	11.0598 (1.3454)
95% CI of LS Mean	(-3.3618, 1.6555)	(8.3977, 13.7218)
P-value within Treatment	0.5022	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.9129 (8.4140, 15.4118)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1173 (0.1865)
Hedge's 95% CI		0.7483, 1.4863
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-22 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	64.6561 (14.1379)	64.2596 (14.4138)
Week 8		
n	83	95
Mean (SD)	64.4438 (13.3436)	71.5714 (15.7507)
Relative Change at Week 8		
n	83	95
Mean (SD)	0.8129 (10.4834)	11.3705 (11.7511)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	90	97
LS Mean (SE)	0.5330 (1.0209)	10.8724 (0.9867)
95% CI of LS Mean	(-1.4812, 2.5471)	(8.9256, 12.8193)
P-value within Treatment	0.6023	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.3395 (7.9314, 12.7475)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0614 (0.1558)
Hedge's 95% CI		0.7541, 1.3686
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-23 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	59.3525 (14.4302)	59.2211 (13.7786)
Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	58.6335 (14.5584)	65.7324 (15.9231)
Relative Change at Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	-0.3997 (11.4712)	11.5499 (12.4826)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	-0.5343 (1.0541)	11.2325 (1.0381)
95% CI of LS Mean	(-2.6141, 1.5454)	(9.1843, 13.2808)
P-value within Treatment	0.6128	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.7669 (9.0483, 14.4854)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.1586 (0.1575)
Hedge's 95% CI		0.8479, 1.4694
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-24 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Relative Change from Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative
 Unit for Relative Change from Baseline in Percent Predicted FEV1: %

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	66.0407 (13.2244)	66.4707 (15.1438)
Week 8		
n	65	61
Mean (SD)	65.5303 (13.1947)	73.8433 (15.4409)
Relative Change at Week 8		
n	65	61
Mean (SD)	0.0656 (10.1088)	11.1747 (13.5290)
Average Relative Change at Week 4 and Week 8		
n	68	64
LS Mean (SE)	0.3466 (1.2316)	10.8295 (1.2644)
95% CI of LS Mean	(-2.0904, 2.7836)	(8.3277, 13.3314)
P-value within Treatment	0.7788	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.4829 (7.3525, 13.6134)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0282 (0.1844)
Hedge's 95% CI		0.6635, 1.3929
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 07-25 sp-ppfev1-rel-mmrn-atthrowk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Linear Mixed Effects Model for Relative Change From Study Baseline in Percent Predicted FEV1 to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.0424
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.0014
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.7913
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.7131
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.1946
Region (North America vs. Europe)[2]	0.7836
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.6591
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.8157
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.7106
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.5468
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.4655
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.5283

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-ppfev1-rel-mmrn-atthrowk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:32

Footnotes:

-[1] P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

-[2] P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 06-1 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	16 (22.5352)	48 (66.6667)
No, n (%)	55 (77.4648)	24 (33.3333)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9337 (1.8410, 4.6750)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.0359 (3.3054, 14.9766)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4443 (0.2985, 0.5901)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-1 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	9 (12.6761)	40 (55.5556)
No, n (%)	62 (87.3239)	32 (44.4444)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.3935 (2.2933, 8.4170)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.6107 (3.6914, 20.0853)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4313 (0.2921, 0.5705)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-1 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	2 (2.8169)	21 (29.1667)
No, n (%)	69 (97.1831)	51 (70.8333)
Relative Risk (RR) (95% CI)		10.3545 (2.4898, 43.0628)
P-value vs. Placebo [1]		0.0015
Odds Ratio (OR) (95% CI)		14.3346 (3.1673, 64.8759)
P-value vs. Placebo [2]		0.0007
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2820 (0.1120, 0.4519)
P-value vs. Placebo [3]		0.0013

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-2 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	22 (24.4444)	56 (62.9213)
No, n (%)	68 (75.5556)	33 (37.0787)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.5520 (1.7112, 3.8060)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.3630 (2.7813, 10.3408)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3849 (0.2511, 0.5188)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-2 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	14 (15.5556)	42 (47.1910)
No, n (%)	76 (84.4444)	47 (52.8090)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0667 (1.8030, 5.2162)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9474 (2.4207, 10.1111)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3149 (0.1860, 0.4438)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-2 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	4 (4.4444)	20 (22.4719)
No, n (%)	86 (95.5556)	69 (77.5281)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.1550 (1.8274, 14.5422)
P-value vs. Placebo [1]		0.0021
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.4367 (2.0735, 19.9815)
P-value vs. Placebo [2]		0.0014
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1805 (0.0809, 0.2800)
P-value vs. Placebo [3]		0.0004

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-3 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	8 (33.3333)	17 (80.9524)
No, n (%)	16 (66.6667)	4 (19.0476)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8043 (0.7927, 9.9212)
P-value vs. Placebo [1]		0.1070
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.5770 (2.3667, 56.6301)
P-value vs. Placebo [2]		0.0033
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5432 (0.2094, 0.8771)
P-value vs. Placebo [3]		0.0021

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-3 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	8 (33.3333)	16 (76.1905)
No, n (%)	16 (66.6667)	5 (23.8095)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4553 (0.7584, 7.9486)
P-value vs. Placebo [1]		0.1302
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.8629 (1.8261, 33.8560)
P-value vs. Placebo [2]		0.0068
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4764 (0.1831, 0.7696)
P-value vs. Placebo [3]		0.0021

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-3 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	4 (16.6667)	11 (52.3810)
No, n (%)	20 (83.3333)	10 (47.6190)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.2934 (1.2166, 8.9154)
P-value vs. Placebo [1]		0.0202
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.5485 (1.4548, 29.4774)
P-value vs. Placebo [2]		0.0156
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3412 (0.0684, 0.6140)
P-value vs. Placebo [3]		0.0155

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-4 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	30 (21.8978)	87 (62.1429)
No, n (%)	107 (78.1022)	53 (37.8571)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8033 (1.9880, 3.9530)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.9994 (3.5040, 10.2719)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4056 (0.3005, 0.5108)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-4 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	15 (10.9489)	66 (47.1429)
No, n (%)	122 (89.0511)	74 (52.8571)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.3109 (2.5859, 7.1867)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.2591 (3.8524, 13.6783)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3657 (0.2679, 0.4635)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-4 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	2 (1.4599)	30 (21.4286)
No, n (%)	135 (98.5401)	110 (78.5714)
Relative Risk (RR) (95% CI)		14.7335 (3.5693, 60.8165)
P-value vs. Placebo [1]		0.0002
Odds Ratio (OR) (95% CI)		18.5872 (4.3128, 80.1069)
P-value vs. Placebo [2]		0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2118 (0.1036, 0.3199)
P-value vs. Placebo [3]		0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-5 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	32 (29.0909)	71 (66.9811)
No, n (%)	78 (70.9091)	35 (33.0189)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3022 (1.6671, 3.1792)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9483 (2.7678, 8.8466)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3791 (0.2550, 0.5032)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-5 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	19 (17.2727)	53 (50.0000)
No, n (%)	91 (82.7273)	53 (50.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9029 (1.8444, 4.5690)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.8184 (2.5694, 9.0359)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3278 (0.2087, 0.4470)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-5 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	5 (4.5455)	28 (26.4151)
No, n (%)	105 (95.4545)	78 (73.5849)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.8419 (2.3296, 14.6495)
P-value vs. Placebo [1]		0.0002
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.5501 (2.7723, 20.5621)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2238 (0.1325, 0.3151)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-6 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	6 (11.7647)	33 (60.0000)
No, n (%)	45 (88.2353)	22 (40.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.1346 (2.3309, 11.3107)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.2929 (4.0619, 31.3970)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4823 (0.3225, 0.6421)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-6 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	4 (7.8431)	29 (52.7273)
No, n (%)	47 (92.1569)	26 (47.2727)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.7077 (2.5058, 17.9554)
P-value vs. Placebo [1]		0.0002
Odds Ratio (OR) (95% CI)		13.1599 (4.1015, 42.2244)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4470 (0.2932, 0.6009)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-6 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	1 (1.9608)	13 (23.6364)
No, n (%)	50 (98.0392)	42 (76.3636)
Relative Risk (RR) (95% CI)		11.7573 (1.5656, 88.2928)
P-value vs. Placebo [1]		0.0171
Odds Ratio (OR) (95% CI)		16.1234 (1.9504, 133.2841)
P-value vs. Placebo [2]		0.0104
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2450 (0.0561, 0.4339)
P-value vs. Placebo [3]		0.0115

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-7 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	7 (46.6667)	11 (68.7500)
No, n (%)	8 (53.3333)	5 (31.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5023 (0.7721, 2.9230)
P-value vs. Placebo [1]		0.2207
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.5618 (0.5473, 11.9923)
P-value vs. Placebo [2]		0.2222
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2267 (-0.1294, 0.5828)
P-value vs. Placebo [3]		0.2028

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-7 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	3 (20.0000)	5 (31.2500)
No, n (%)	12 (80.0000)	11 (68.7500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6242 (0.4437, 5.9458)
P-value vs. Placebo [1]		0.4503
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9227 (0.3355, 11.0191)
P-value vs. Placebo [2]		0.4495
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1170 (-0.1970, 0.4310)
P-value vs. Placebo [3]		0.4516

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-7 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	1 (6.6667)	2 (12.5000)
No, n (%)	14 (93.3333)	14 (87.5000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1160 (0.1887, 23.7263)
P-value vs. Placebo [1]		0.5305
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1357 (0.1509, 30.2176)
P-value vs. Placebo [2]		0.5622
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0809 (-0.3808, 0.5426)
P-value vs. Placebo [3]		0.7223

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-8 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	31 (21.2329)	93 (64.1379)
No, n (%)	115 (78.7671)	52 (35.8621)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0229 (2.1588, 4.2329)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.6408 (3.9308, 11.2191)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4291 (0.3262, 0.5319)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-8 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	20 (13.6986)	77 (53.1034)
No, n (%)	126 (86.3014)	68 (46.8966)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8816 (2.5085, 6.0064)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.1601 (4.0226, 12.7448)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3939 (0.2949, 0.4928)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-8 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	5 (3.4247)	39 (26.8966)
No, n (%)	141 (96.5753)	106 (73.1034)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.8988 (3.1941, 19.5333)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.4754 (3.9716, 27.6299)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2345 (0.1557, 0.3132)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-9 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	22 (22.6804)	64 (67.3684)
No, n (%)	75 (77.3196)	31 (32.6316)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9415 (1.9782, 4.3738)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.0040 (3.6686, 13.3717)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4432 (0.3164, 0.5701)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-9 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	14 (14.4330)	51 (53.6842)
No, n (%)	83 (85.5670)	44 (46.3158)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.7804 (2.2449, 6.3665)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.0334 (3.4758, 14.2326)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3925 (0.2691, 0.5159)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-9 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	2 (2.0619)	24 (25.2632)
No, n (%)	95 (97.9381)	71 (74.7368)
Relative Risk (RR) (95% CI)		12.2997 (2.9623, 51.0688)
P-value vs. Placebo [1]		0.0006
Odds Ratio (OR) (95% CI)		16.2853 (3.6829, 72.0120)
P-value vs. Placebo [2]		0.0003
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2383 (0.1249, 0.3517)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-10 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	16 (25.0000)	40 (60.6061)
No, n (%)	48 (75.0000)	26 (39.3939)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4105 (1.5089, 3.8509)
P-value vs. Placebo [1]		0.0003
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9914 (2.2884, 10.8868)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3642 (0.2063, 0.5220)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-10 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	9 (14.0625)	31 (46.9697)
No, n (%)	55 (85.9375)	35 (53.0303)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4054 (1.7612, 6.5843)
P-value vs. Placebo [1]		0.0003
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.6214 (2.3467, 13.4655)
P-value vs. Placebo [2]		0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3270 (0.1765, 0.4775)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-10 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	4 (6.2500)	17 (25.7576)
No, n (%)	60 (93.7500)	49 (74.2424)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.3688 (1.5594, 12.2397)
P-value vs. Placebo [1]		0.0054
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.5866 (1.7115, 18.2357)
P-value vs. Placebo [2]		0.0047
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1926 (0.0524, 0.3327)
P-value vs. Placebo [3]		0.0075

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-11 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	18 (21.9512)	50 (61.7284)
No, n (%)	64 (78.0488)	31 (38.2716)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8324 (1.8141, 4.4224)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.8151 (2.8903, 11.6993)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3996 (0.2598, 0.5395)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-11 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	11 (13.4146)	41 (50.6173)
No, n (%)	71 (86.5854)	40 (49.3827)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.7836 (2.0911, 6.8458)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.7430 (3.0783, 14.7704)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3732 (0.2404, 0.5059)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-11 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	1 (1.2195)	19 (23.4568)
No, n (%)	81 (98.7805)	62 (76.5432)
Relative Risk (RR) (95% CI)		19.5035 (2.6322, 144.5151)
P-value vs. Placebo [1]		0.0039
Odds Ratio (OR) (95% CI)		25.3647 (3.2404, 198.5485)
P-value vs. Placebo [2]		0.0023
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2295 (0.0796, 0.3794)
P-value vs. Placebo [3]		0.0029

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-12 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	20 (25.3165)	54 (67.5000)
No, n (%)	59 (74.6835)	26 (32.5000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.5191 (1.6682, 3.8042)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.6987 (3.2281, 13.9008)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4174 (0.2799, 0.5549)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-12 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	12 (15.1899)	41 (51.2500)
No, n (%)	67 (84.8101)	39 (48.7500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3409 (1.8942, 5.8924)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.8329 (2.7187, 12.5146)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3584 (0.2218, 0.4951)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-12 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	5 (6.3291)	22 (27.5000)
No, n (%)	74 (93.6709)	58 (72.5000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.2724 (1.6954, 10.7663)
P-value vs. Placebo [1]		0.0023
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.5439 (1.9539, 15.7296)
P-value vs. Placebo [2]		0.0014
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2003 (0.0848, 0.3157)
P-value vs. Placebo [3]		0.0008

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-13 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	8 (16.0000)	33 (67.3469)
No, n (%)	42 (84.0000)	16 (32.6531)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.3201 (2.2097, 8.4462)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.8188 (4.3165, 32.3603)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5353 (0.3732, 0.6973)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-13 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	6 (12.0000)	20 (40.8163)
No, n (%)	44 (88.0000)	29 (59.1837)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4383 (1.4972, 7.8960)
P-value vs. Placebo [1]		0.0040
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.4174 (1.8804, 15.6071)
P-value vs. Placebo [2]		0.0021
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3373 (0.1162, 0.5584)
P-value vs. Placebo [3]		0.0032

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-13 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	0 (0.0000)	10 (20.4082)
No, n (%)	50 (100.0000)	39 (79.5918)
Relative Risk (RR) (95% CI)		115807615.8775 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9957
Odds Ratio (OR) (95% CI)		76242267.4132 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9942
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2381 (-0.6803, 1.1565)
P-value vs. Placebo [3]		0.6079

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-14 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	30 (27.0270)	71 (63.3929)
No, n (%)	81 (72.9730)	41 (36.6071)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3092 (1.6490, 3.2338)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.0093 (2.7821, 9.0195)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3702 (0.2507, 0.4897)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-14 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	17 (15.3153)	62 (55.3571)
No, n (%)	94 (84.6847)	50 (44.6429)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.6376 (2.2736, 5.8199)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.9287 (3.6438, 13.1749)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4056 (0.2917, 0.5195)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-14 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	6 (5.4054)	31 (27.6786)
No, n (%)	105 (94.5946)	81 (72.3214)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.2310 (2.2727, 12.0402)
P-value vs. Placebo [1]		0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.9359 (2.7256, 17.6503)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2162 (0.1189, 0.3134)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-15 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	33 (23.4043)	92 (65.2482)
No, n (%)	108 (76.5957)	49 (34.7518)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7782 (2.0094, 3.8411)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2201 (3.6723, 10.5355)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4194 (0.3143, 0.5244)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-15 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	21 (14.8936)	72 (51.0638)
No, n (%)	120 (85.1064)	69 (48.9362)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4483 (2.2483, 5.2887)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.0143 (3.3906, 10.6684)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3617 (0.2599, 0.4636)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-15 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	5 (3.5461)	39 (27.6596)
No, n (%)	136 (96.4539)	102 (72.3404)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.8822 (3.1891, 19.4818)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.4919 (3.9732, 27.7053)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2480 (0.1681, 0.3280)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-16 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	5 (25.0000)	12 (60.0000)
No, n (%)	15 (75.0000)	8 (40.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7625 (1.0923, 6.9864)
P-value vs. Placebo [1]		0.0327
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.2412 (1.1823, 23.2344)
P-value vs. Placebo [2]		0.0302
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3641 (0.0696, 0.6585)
P-value vs. Placebo [3]		0.0168

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-16 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	2 (10.0000)	10 (50.0000)
No, n (%)	18 (90.0000)	10 (50.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.0438 (1.2058, 21.0975)
P-value vs. Placebo [1]		0.0278
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.1884 (1.5593, 54.1429)
P-value vs. Placebo [2]		0.0157
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4024 (0.1358, 0.6690)
P-value vs. Placebo [3]		0.0042

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-16 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	1 (5.0000)	2 (10.0000)
No, n (%)	19 (95.0000)	18 (90.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9286 (0.1939, 19.1854)
P-value vs. Placebo [1]		0.5656
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3484 (0.1551, 35.5494)
P-value vs. Placebo [2]		0.5280
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0670 (-0.2964, 0.4303)
P-value vs. Placebo [3]		0.7108

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-17 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	15 (17.8571)	47 (60.2564)
No, n (%)	69 (82.1429)	31 (39.7436)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3719 (2.0504, 5.5451)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.9593 (3.3624, 14.4042)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4235 (0.2858, 0.5612)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-17 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	7 (8.3333)	36 (46.1538)
No, n (%)	77 (91.6667)	42 (53.8462)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.5183 (2.5946, 11.7366)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.7243 (3.9154, 24.1514)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3816 (0.2521, 0.5111)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-17 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	2 (2.3810)	17 (21.7949)
No, n (%)	82 (97.6190)	61 (78.2051)
Relative Risk (RR) (95% CI)		9.3256 (2.2012, 39.5094)
P-value vs. Placebo [1]		0.0026
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.8341 (2.5866, 54.1437)
P-value vs. Placebo [2]		0.0016
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1973 (0.0820, 0.3126)
P-value vs. Placebo [3]		0.0009

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-18 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	23 (29.8701)	57 (68.6747)
No, n (%)	54 (70.1299)	26 (31.3253)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2301 (1.5307, 3.2492)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.4319 (2.7006, 10.9257)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3842 (0.2413, 0.5270)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-18 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	16 (20.7792)	46 (55.4217)
No, n (%)	61 (79.2208)	37 (44.5783)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6530 (1.6390, 4.2943)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.7132 (2.3243, 9.5574)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3471 (0.2058, 0.4884)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-18 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	4 (5.1948)	24 (28.9157)
No, n (%)	73 (94.8052)	59 (71.0843)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.5123 (1.9903, 15.2669)
P-value vs. Placebo [1]		0.0012
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.4012 (2.4039, 22.7871)
P-value vs. Placebo [2]		0.0006
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2422 (0.1259, 0.3585)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-19 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	20 (22.2222)	62 (63.2653)
No, n (%)	70 (77.7778)	36 (36.7347)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8241 (1.8587, 4.2907)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.1456 (3.1951, 11.8205)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4136 (0.2855, 0.5417)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-19 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	11 (12.2222)	49 (50.0000)
No, n (%)	79 (87.7778)	49 (50.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.0857 (2.2601, 7.3858)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.2134 (3.4053, 15.2801)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3816 (0.2619, 0.5013)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-19 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	3 (3.3333)	24 (24.4898)
No, n (%)	87 (96.6667)	74 (75.5102)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.3495 (2.2736, 23.7579)
P-value vs. Placebo [1]		0.0010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.4674 (2.7151, 33.0125)
P-value vs. Placebo [2]		0.0005
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2253 (0.0854, 0.3651)
P-value vs. Placebo [3]		0.0017

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-20 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	18 (25.3521)	42 (66.6667)
No, n (%)	53 (74.6479)	21 (33.3333)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6041 (1.6779, 4.0415)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.1431 (2.8446, 13.2663)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4145 (0.2608, 0.5681)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-20 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	12 (16.9014)	33 (52.3810)
No, n (%)	59 (83.0986)	30 (47.6190)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1459 (1.7812, 5.5560)
P-value vs. Placebo [1]		0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.5931 (2.4881, 12.5730)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3525 (0.1999, 0.5050)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-20 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	3 (4.2254)	17 (26.9841)
No, n (%)	68 (95.7746)	46 (73.0159)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.5206 (1.9954, 21.3082)
P-value vs. Placebo [1]		0.0021
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.0085 (2.4295, 33.4040)
P-value vs. Placebo [2]		0.0012
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2180 (0.0945, 0.3415)
P-value vs. Placebo [3]		0.0007

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-21 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	18 (25.7143)	41 (66.1290)
No, n (%)	52 (74.2857)	21 (33.8710)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.5593 (1.6476, 3.9755)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.6435 (2.6387, 12.0701)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4026 (0.2452, 0.5601)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-21 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	10 (14.2857)	28 (45.1613)
No, n (%)	60 (85.7143)	34 (54.8387)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1474 (1.6539, 5.9895)
P-value vs. Placebo [1]		0.0006
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9457 (2.1247, 11.5118)
P-value vs. Placebo [2]		0.0003
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3107 (0.1618, 0.4595)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-21 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	3 (4.2857)	13 (20.9677)
No, n (%)	67 (95.7143)	49 (79.0323)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.8689 (1.4390, 16.4747)
P-value vs. Placebo [1]		0.0113
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.9135 (1.5761, 22.1868)
P-value vs. Placebo [2]		0.0088
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1649 (0.0499, 0.2798)
P-value vs. Placebo [3]		0.0053

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-22 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	20 (21.9780)	63 (63.6364)
No, n (%)	71 (78.0220)	36 (36.3636)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8366 (1.8660, 4.3121)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.4393 (3.3281, 12.4589)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4193 (0.2936, 0.5451)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-22 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	13 (14.2857)	54 (54.5455)
No, n (%)	78 (85.7143)	45 (45.4545)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8819 (2.2671, 6.6470)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.3091 (3.5717, 14.9574)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4087 (0.2867, 0.5307)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-22 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	3 (3.2967)	28 (28.2828)
No, n (%)	88 (96.7033)	71 (71.7172)
Relative Risk (RR) (95% CI)		8.8238 (2.7599, 28.2110)
P-value vs. Placebo [1]		0.0003
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12.0608 (3.4734, 41.8784)
P-value vs. Placebo [2]		0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2532 (0.1526, 0.3539)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-23 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	22 (23.9130)	63 (65.6250)
No, n (%)	70 (76.0870)	33 (34.3750)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7527 (1.8545, 4.0860)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.0704 (3.1938, 11.5378)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4173 (0.2875, 0.5471)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-23 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	13 (14.1304)	50 (52.0833)
No, n (%)	79 (85.8696)	46 (47.9167)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.7399 (2.1782, 6.4213)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.7227 (3.2746, 13.8016)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3795 (0.2553, 0.5036)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-23 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	4 (4.3478)	24 (25.0000)
No, n (%)	88 (95.6522)	72 (75.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.7739 (2.0694, 16.1096)
P-value vs. Placebo [1]		0.0009
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.3456 (2.4182, 22.3126)
P-value vs. Placebo [2]		0.0005
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2131 (0.1168, 0.3095)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-24 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Absolute Change at Week 8 >=3%		
Yes, n (%)	16 (23.1884)	41 (63.0769)
No, n (%)	53 (76.8116)	24 (36.9231)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6514 (1.6563, 4.2446)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.4315 (2.8887, 14.3196)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4025 (0.2517, 0.5532)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-24 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Absolute Change at Week 8 >=5%		
Yes, n (%)	10 (14.4928)	32 (49.2308)
No, n (%)	59 (85.5072)	33 (50.7692)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4792 (1.8593, 6.5105)
P-value vs. Placebo [1]		0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.8483 (2.5207, 13.5691)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3474 (0.1982, 0.4966)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-24 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Absolute Change at Week 8 >=10%		
Yes, n (%)	2 (2.8986)	17 (26.1538)
No, n (%)	67 (97.1014)	48 (73.8462)
Relative Risk (RR) (95% CI)		9.2288 (2.2035, 38.6520)
P-value vs. Placebo [1]		0.0026
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12.6792 (2.7200, 59.1031)
P-value vs. Placebo [2]		0.0014
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2200 (0.0946, 0.3454)
P-value vs. Placebo [3]		0.0007

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.
- n: Number of subjects in the response category. Missing is considered in the No category.
- % calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
- Analysis includes both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects;
Distribution: binomial, link: identity.

Table 06-25 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set
 Absolute Change at Week 8 >=3%

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.6688
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9090
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.0648
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.0537
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.5469
Region (North America vs. Europe)[2]	0.8694
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.1564
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.7600
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.2117
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.8022
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.6868
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.9470

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- [1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 06-25 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set
 Absolute Change at Week 8 >=5%

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.3986
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.2665
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.1261
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.1835
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.7936
Region (North America vs. Europe)[2]	0.7775
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.8760
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.6167
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.1034
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.5278
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.6133
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.8479

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- [1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 06-25 sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Responder Analysis of Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV1 at Week 8
 Full Analysis Set
 Absolute Change at Week 8 >=10%

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.4296
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.0885
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.5230
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.2734
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.2391
Region (North America vs. Europe)[2]	0.1749
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.9940
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.2826
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.5544
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.8775
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.4876
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.6012

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev1-resp-wk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:21

Footnotes:

- [1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 09-1 bmi-abs-mmr-atthrowk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	25.6083 (5.6338)	24.5067 (5.0050)
Week 8		
n	71	71
Mean (SD)	25.8537 (5.7939)	24.8674 (5.0325)
Absolute Change at Week 8		
n	71	71
Mean (SD)	0.2454 (0.8656)	0.3981 (1.1323)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	72
LS Mean (SE)	0.2572 (0.1074)	0.3813 (0.1067)
95% CI of LS Mean	(0.0449, 0.4695)	(0.1704, 0.5923)
P-value within Treatment	0.0179	0.0005
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1242 (-0.1410, 0.3893)
P-value vs Placebo	-	0.3536
Hedge's G (SD)		0.1365 (0.1666)
Hedge's 95% CI		-0.1928, 0.4657
Hedge's p-value		0.4140

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-2 bmi-abs-mmr-atthrowk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	23.8532 (5.1273)	23.6974 (4.5141)
Week 8		
n	89	87
Mean (SD)	24.0227 (5.3091)	23.9116 (4.7698)
Absolute Change at Week 8		
n	89	87
Mean (SD)	0.1300 (0.7647)	0.2959 (0.8019)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	88
LS Mean (SE)	0.1274 (0.0734)	0.2937 (0.0744)
95% CI of LS Mean	(-0.0175, 0.2723)	(0.1469, 0.4405)
P-value within Treatment	0.0845	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1663 (-0.0265, 0.3591)
P-value vs Placebo	-	0.0901
Hedge's G (SD)		0.2375 (0.1498)
Hedge's 95% CI		-0.0581, 0.5332
Hedge's p-value		0.1147

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-3 bmi-abs-mmr-atthrowk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	21.0890 (4.1917)	19.9903 (3.4327)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	21.4141 (4.5215)	20.9442 (3.9907)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	0.2926 (0.7961)	0.9539 (1.4245)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	0.1539 (0.1943)	0.9756 (0.2089)
95% CI of LS Mean	(-0.2384, 0.5463)	(0.5536, 1.3976)
P-value within Treatment	0.4328	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.8217 (0.2677, 1.3756)
P-value vs Placebo	-	0.0051
Hedge's G (SD)		0.8458 (0.3068)
Hedge's 95% CI		0.2271, 1.4645
Hedge's p-value		0.0085

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-4 bmi-abs-mmr-atthrowk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	25.2470 (5.3733)	24.6696 (4.6165)
Week 8		
n	137	137
Mean (SD)	25.4095 (5.5562)	24.8618 (4.8257)
Absolute Change at Week 8		
n	137	137
Mean (SD)	0.1625 (0.8141)	0.2480 (0.8392)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	139
LS Mean (SE)	0.1831 (0.0625)	0.2477 (0.0622)
95% CI of LS Mean	(0.0600, 0.3062)	(0.1253, 0.3701)
P-value within Treatment	0.0037	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.0646 (-0.0866, 0.2158)
P-value vs Placebo	-	0.3996
Hedge's G (SD)		0.0880 (0.1201)
Hedge's 95% CI		-0.1485, 0.3244
Hedge's p-value		0.4647

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-5 bmi-abs-mmr-atthrowk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	24.3021 (5.5521)	24.1885 (4.8279)
Week 8		
n	110	104
Mean (SD)	24.4765 (5.7371)	24.4938 (4.9936)
Absolute Change at Week 8		
n	110	104
Mean (SD)	0.1744 (0.8922)	0.3389 (0.9847)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	105
LS Mean (SE)	0.1875 (0.0803)	0.3659 (0.0820)
95% CI of LS Mean	(0.0293, 0.3458)	(0.2043, 0.5274)
P-value within Treatment	0.0204	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1784 (-0.0134, 0.3701)
P-value vs Placebo	-	0.0680
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		0.2113 (0.1363)
Hedge's p-value		-0.0574, 0.4801
		0.1226

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-6 bmi-abs-mmr-atthrowk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	25.3282 (5.0737)	23.8103 (4.6052)
Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	25.6243 (5.2093)	24.0471 (4.7376)
Absolute Change at Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	0.1964 (0.5999)	0.3475 (0.9273)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	0.1641 (0.0982)	0.3097 (0.0945)
95% CI of LS Mean	(-0.0307, 0.3589)	(0.1222, 0.4972)
P-value within Treatment	0.0978	0.0014
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1456 (-0.1194, 0.4106)
P-value vs Placebo	-	0.2770
Hedge's G (SD)		0.2061 (0.1935)
Hedge's 95% CI		-0.1776, 0.5898
Hedge's p-value		0.2893

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-7 bmi-abs-mmr-atthrowk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	24.0469 (4.7363)	22.0724 (3.9165)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	24.2157 (4.5473)	22.6378 (4.3329)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	0.1688 (0.6119)	0.5654 (0.9656)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	0.2305 (0.1774)	0.5982 (0.1668)
95% CI of LS Mean	(-0.1337, 0.5946)	(0.2557, 0.9408)
P-value within Treatment	0.2050	0.0013
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3678 (-0.0617, 0.7972)
P-value vs Placebo	-	0.0860
Hedge's G (SD)		0.5291 (0.3564)
Hedge's 95% CI		-0.1998, 1.2581
Hedge's p-value		0.1484

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-8 bmi-abs-mmr-atthrowk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	24.6868 (5.4862)	24.2785 (4.7854)
Week 8		
n	145	142
Mean (SD)	24.8993 (5.6928)	24.5330 (4.9335)
Absolute Change at Week 8		
n	145	142
Mean (SD)	0.1825 (0.8299)	0.3167 (0.9623)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	146	144
LS Mean (SE)	0.1773 (0.0667)	0.3086 (0.0672)
95% CI of LS Mean	(0.0461, 0.3086)	(0.1763, 0.4408)
P-value within Treatment	0.0083	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1312 (-0.0379, 0.3004)
P-value vs Placebo	-	0.1274
Hedge's G (SD)		0.1624 (0.1173)
Hedge's 95% CI		-0.0685, 0.3934
Hedge's p-value		0.1673

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-9 bmi-abs-mmr-atthrowk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	24.4984 (5.5533)	23.6756 (4.5507)
Week 8		
n	96	94
Mean (SD)	24.6532 (5.6917)	23.8755 (4.5710)
Absolute Change at Week 8		
n	96	94
Mean (SD)	0.1115 (0.8611)	0.2110 (0.8410)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	94
LS Mean (SE)	0.1213 (0.0782)	0.2436 (0.0793)
95% CI of LS Mean	(-0.0330, 0.2756)	(0.0871, 0.4001)
P-value within Treatment	0.1226	0.0025
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1223 (-0.0602, 0.3047)
P-value vs Placebo	-	0.1855
Hedge's G (SD)		0.1582 (0.1444)
Hedge's 95% CI		-0.1266, 0.4430
Hedge's p-value		0.2746

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-10 bmi-abs-mmr-atthrowk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	24.8223 (5.2240)	24.6116 (4.9878)
Week 8		
n	64	64
Mean (SD)	25.1081 (5.4585)	25.0250 (5.3030)
Absolute Change at Week 8		
n	64	64
Mean (SD)	0.2858 (0.7218)	0.5340 (1.0962)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	66
LS Mean (SE)	0.2899 (0.1022)	0.4763 (0.1007)
95% CI of LS Mean	(0.0876, 0.4921)	(0.2771, 0.6756)
P-value within Treatment	0.0053	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1865 (-0.0778, 0.4507)
P-value vs Placebo	-	0.1642
Hedge's G (SD)		0.2267 (0.1750)
Hedge's 95% CI		-0.1195, 0.5729
Hedge's p-value		0.1975

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-11 bmi-abs-mmr-atthrowk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	25.6164 (6.0203)	24.6076 (5.1864)
Week 8		
n	81	79
Mean (SD)	25.9239 (6.2397)	25.0181 (5.5110)
Absolute Change at Week 8		
n	81	79
Mean (SD)	0.2424 (0.7905)	0.4775 (1.0860)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	80
LS Mean (SE)	0.2347 (0.0925)	0.4364 (0.0938)
95% CI of LS Mean	(0.0520, 0.4173)	(0.2510, 0.6217)
P-value within Treatment	0.0121	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.2017 (-0.0445, 0.4479)
P-value vs Placebo	-	0.1072
Hedge's G (SD)		0.2395 (0.1570)
Hedge's 95% CI		-0.0705, 0.5495
Hedge's p-value		0.1291

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-12 bmi-abs-mmr-atthrowk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	23.6004 (4.5072)	23.5041 (4.2051)
Week 8		
n	79	79
Mean (SD)	23.7189 (4.6041)	23.6641 (4.1196)
Absolute Change at Week 8		
n	79	79
Mean (SD)	0.1185 (0.8306)	0.2062 (0.8051)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	80
LS Mean (SE)	0.1199 (0.0818)	0.2694 (0.0815)
95% CI of LS Mean	(-0.0417, 0.2816)	(0.1085, 0.4304)
P-value within Treatment	0.1447	0.0012
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1495 (-0.0249, 0.3239)
P-value vs Placebo	-	0.0914
Hedge's G (SD)		0.2044 (0.1583)
Hedge's 95% CI		-0.1082, 0.5170
Hedge's p-value		0.1985

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-13 bmi-abs-mmr-atthrowk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	24.7547 (5.4996)	24.4058 (4.7521)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	24.8559 (5.6408)	24.5779 (4.7933)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	0.0111 (0.5854)	0.1721 (0.8735)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	0.0557 (0.0941)	0.1292 (0.0945)
95% CI of LS Mean	(-0.1312, 0.2426)	(-0.0585, 0.3169)
P-value within Treatment	0.5555	0.1751
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.0735 (-0.0937, 0.2407)
P-value vs Placebo	-	0.3749
Hedge's G (SD)		0.1099 (0.1996)
Hedge's 95% CI		-0.2863, 0.5061
Hedge's p-value		0.5832

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:00

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-14 bmi-abs-mmr-atthrowk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	24.5697 (5.3941)	23.9077 (4.7509)
Week 8		
n	111	109
Mean (SD)	24.8261 (5.5884)	24.2347 (4.9612)
Absolute Change at Week 8		
n	111	109
Mean (SD)	0.2563 (0.8838)	0.4182 (0.9943)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	111	111
LS Mean (SE)	0.2501 (0.0785)	0.4217 (0.0786)
95% CI of LS Mean	(0.0953, 0.4048)	(0.2669, 0.5765)
P-value within Treatment	0.0017	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1716 (-0.0287, 0.3720)
P-value vs Placebo	-	0.0925
Hedge's G (SD)		0.2067 (0.1341)
Hedge's 95% CI		-0.0576, 0.4710
Hedge's p-value		0.1248

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-15 bmi-abs-mmr-atthrowk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	24.7368 (5.5529)	24.0116 (4.8653)
Week 8		
n	140	138
Mean (SD)	24.9460 (5.7574)	24.2989 (5.0610)
Absolute Change at Week 8		
n	140	138
Mean (SD)	0.1777 (0.8022)	0.3571 (0.9772)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	140
LS Mean (SE)	0.1920 (0.0662)	0.3499 (0.0666)
95% CI of LS Mean	(0.0616, 0.3224)	(0.2188, 0.4809)
P-value within Treatment	0.0041	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1579 (-0.0068, 0.3226)
P-value vs Placebo	-	0.0601
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		0.2000 (0.1193)
Hedge's p-value		-0.0348, 0.4349
		0.0947

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-16 bmi-abs-mmr-atthrowk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	23.8541 (4.3117)	24.3955 (3.8480)
Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	24.0598 (4.2384)	24.6323 (3.6571)
Absolute Change at Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	0.2057 (0.8873)	0.2368 (0.8693)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	20
LS Mean (SE)	0.1011 (0.1993)	0.2930 (0.1992)
95% CI of LS Mean	(-0.3032, 0.5054)	(-0.1113, 0.6972)
P-value within Treatment	0.6149	0.1503
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1918 (-0.3846, 0.7682)
P-value vs Placebo	-	0.4867
Hedge's G (SD)		0.2110 (0.3108)
Hedge's 95% CI		-0.4183, 0.8402
Hedge's p-value		0.5014

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-17 bmi-abs-mmr-atthrowk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	24.0188 (5.1524)	23.9045 (4.9718)
Week 8		
n	83	76
Mean (SD)	24.2983 (5.4368)	23.9785 (5.1297)
Absolute Change at Week 8		
n	83	76
Mean (SD)	0.2352 (0.7827)	0.1622 (0.8695)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	77
LS Mean (SE)	0.2022 (0.0819)	0.1928 (0.0854)
95% CI of LS Mean	(0.0405, 0.3640)	(0.0240, 0.3615)
P-value within Treatment	0.0146	0.0254
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.0094 (-0.2198, 0.2009)
P-value vs Placebo	-	0.9288
Hedge's G (SD)		-0.0125 (0.1570)
Hedge's 95% CI		-0.3227, 0.2976
Hedge's p-value		0.9365

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-18 bmi-abs-mmr-atthrowk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	25.2909 (5.6375)	24.2048 (4.5409)
Week 8		
n	77	82
Mean (SD)	25.4140 (5.7228)	24.6771 (4.6777)
Absolute Change at Week 8		
n	77	82
Mean (SD)	0.1231 (0.8405)	0.5084 (1.0185)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	0.1648 (0.0950)	0.4641 (0.0918)
95% CI of LS Mean	(-0.0229, 0.3525)	(0.2828, 0.6453)
P-value within Treatment	0.0848	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.2992 (0.0572, 0.5412)
P-value vs Placebo	-	0.0159
Hedge's G (SD)		0.3567 (0.1587)
Hedge's 95% CI		0.0432, 0.6702
Hedge's p-value		0.0260

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-19 bmi-abs-mmr-atthrowk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	24.2641 (5.2021)	24.0105 (4.3665)
Week 8		
n	89	96
Mean (SD)	24.5741 (5.3386)	24.2567 (4.5107)
Absolute Change at Week 8		
n	89	96
Mean (SD)	0.2659 (0.8016)	0.2863 (0.8746)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	97
LS Mean (SE)	0.2435 (0.0776)	0.2818 (0.0751)
95% CI of LS Mean	(0.0903, 0.3967)	(0.1336, 0.4299)
P-value within Treatment	0.0020	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.0383 (-0.1482, 0.2247)
P-value vs Placebo	-	0.6844
Hedge's G (SD)		0.0516 (0.1458)
Hedge's 95% CI		-0.2360, 0.3393
Hedge's p-value		0.7235

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-20 bmi-abs-mmr-atthrowk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	25.0874 (5.6674)	24.1352 (5.3095)
Week 8		
n	71	62
Mean (SD)	25.1624 (5.9051)	24.4718 (5.4780)
Absolute Change at Week 8		
n	71	62
Mean (SD)	0.0751 (0.8144)	0.4278 (1.0866)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	63
LS Mean (SE)	0.1071 (0.1035)	0.4338 (0.1099)
95% CI of LS Mean	(-0.0978, 0.3119)	(0.2164, 0.6512)
P-value within Treatment	0.3030	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3267 (0.0537, 0.5997)
P-value vs Placebo	-	0.0197
Hedge's G (SD)		0.3724 (0.1736)
Hedge's 95% CI		0.0290, 0.7158
Hedge's p-value		0.0338

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-21 bmi-abs-mmr-atthrowk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	25.1011 (5.6998)	24.3492 (4.2537)
Week 8		
n	70	60
Mean (SD)	25.2794 (5.8283)	24.6932 (4.4776)
Absolute Change at Week 8		
n	70	60
Mean (SD)	0.1782 (0.7431)	0.3969 (1.1029)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	61
LS Mean (SE)	0.1731 (0.0983)	0.3849 (0.1051)
95% CI of LS Mean	(-0.0214, 0.3677)	(0.1769, 0.5929)
P-value within Treatment	0.0807	0.0004
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.2118 (-0.0576, 0.4811)
P-value vs Placebo	-	0.1215
Hedge's G (SD)		0.2562 (0.1749)
Hedge's 95% CI		-0.0898, 0.6021
Hedge's p-value		0.1453

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-22 bmi-abs-mmr-atthrowk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	24.2626 (5.1794)	23.8777 (5.0362)
Week 8		
n	90	98
Mean (SD)	24.4897 (5.3989)	24.1255 (5.1476)
Absolute Change at Week 8		
n	90	98
Mean (SD)	0.1836 (0.8632)	0.3081 (0.8698)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	99
LS Mean (SE)	0.2177 (0.0819)	0.3053 (0.0790)
95% CI of LS Mean	(0.0561, 0.3794)	(0.1494, 0.4612)
P-value within Treatment	0.0086	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.0875 (-0.0997, 0.2748)
P-value vs Placebo	-	0.3549
Hedge's G (SD)		0.1112 (0.1448)
Hedge's 95% CI		-0.1743, 0.3968
Hedge's p-value		0.4433

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-23 bmi-abs-mmr-atthrowk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	24.4407 (5.2848)	24.4260 (4.5337)
Week 8		
n	91	93
Mean (SD)	24.5698 (5.3280)	24.6455 (4.6545)
Absolute Change at Week 8		
n	91	93
Mean (SD)	0.0841 (0.6260)	0.3097 (0.8303)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	0.1249 (0.0670)	0.2846 (0.0663)
95% CI of LS Mean	(-0.0074, 0.2571)	(0.1537, 0.4155)
P-value within Treatment	0.0641	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1597 (0.0200, 0.2994)
P-value vs Placebo	-	0.0257
Hedge's G (SD)		0.2467 (0.1462)
Hedge's 95% CI		-0.0418, 0.5352
Hedge's p-value		0.0932

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-24 bmi-abs-mmr-atthrowk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	24.8758 (5.6031)	23.5178 (5.0205)
Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	25.1851 (5.9321)	23.9056 (5.2307)
Absolute Change at Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	0.3093 (0.9938)	0.3879 (1.1305)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	69	65
LS Mean (SE)	0.2489 (0.1156)	0.4159 (0.1190)
95% CI of LS Mean	(0.0203, 0.4776)	(0.1806, 0.6513)
P-value within Treatment	0.0331	0.0006
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.1670 (-0.1392, 0.4732)
P-value vs Placebo	-	0.2809
Hedge's G (SD)		0.1730 (0.1722)
Hedge's 95% CI		-0.1676, 0.5136
Hedge's p-value		0.3168

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmr-atthrowk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 8 measurement after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline BMI as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS with different structure parameters for sequences with and without Placebo, DF=Kenward-Roger.

Table 09-25 bmi-abs-mmrm-atthruwk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in BMI to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.8232
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.0016
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.8094
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.4408
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.7032
Region (North America vs. Europe)	0.6893
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.7301
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9941
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.0508
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.0791
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.3923
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9902

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-bmi-abs-mmrm-atthruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:01

Footnotes:

-P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline body mass index as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-1 sw-abs-mmr-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	70	71
Mean (SD)	76.0857 (24.4680)	72.8732 (24.8995)
Week 8		
n	65	67
Mean (SD)	78.4923 (23.5690)	66.1418 (28.2188)
Absolute Change at Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	0.9375 (13.0553)	-8.6742 (12.7513)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	67
LS Mean (SE)	-0.4393 (1.6349)	-10.2967 (1.6443)
95% CI of LS Mean	(-3.6736, 2.7950)	(-13.5495, -7.0440)
P-value within Treatment	0.7886	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.8574 (-13.7898, -5.9249)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7276 (0.1768)
Hedge's 95% CI		-1.0773, -0.3779
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-2 sw-abs-mmrm-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	87	87
Mean (SD)	65.3793 (25.8680)	62.1839 (27.4949)
Week 8		
n	82	82
Mean (SD)	66.3476 (25.3900)	54.9207 (28.8717)
Absolute Change at Week 8		
n	80	81
Mean (SD)	0.0250 (9.3270)	-9.1543 (13.5457)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	83	84
LS Mean (SE)	-0.1157 (1.2275)	-9.1018 (1.2183)
95% CI of LS Mean	(-2.5396, 2.3081)	(-11.5074, -6.6962)
P-value within Treatment	0.9250	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.9861 (-12.3434, -5.6288)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.8005 (0.1602)
Hedge's 95% CI		-1.1168, -0.4843
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-3 sw-abs-mmr-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	76.1875 (22.9876)	68.8333 (21.6733)
Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	77.5682 (21.3510)	57.2750 (25.8235)
Absolute Change at Week 8		
n	22	20
Mean (SD)	0.1818 (8.3531)	-12.4500 (14.9128)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	23	20
LS Mean (SE)	-1.4348 (2.7014)	-13.7450 (2.9100)
95% CI of LS Mean	(-6.8990, 4.0294)	(-19.6313, -7.8587)
P-value within Treatment	0.5984	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-12.3102 (-20.5656, -4.0549)
P-value vs Placebo	-	0.0051
Hedge's G (SD)		-0.9308 (0.3165)
Hedge's 95% CI		-1.5698, -0.2917
Hedge's p-value		0.0054

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-4 sw-abs-mmr-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	133	137
Mean (SD)	69.0639 (26.1286)	66.7044 (27.5737)
Week 8		
n	125	129
Mean (SD)	70.6880 (25.8185)	60.3837 (29.5646)
Absolute Change at Week 8		
n	122	127
Mean (SD)	0.4754 (11.5612)	-8.3858 (12.8314)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	128	131
LS Mean (SE)	0.0126 (1.0698)	-8.9766 (1.0580)
95% CI of LS Mean	(-2.0943, 2.1194)	(-11.0602, -6.8929)
P-value within Treatment	0.9906	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.9891 (-11.6159, -6.3623)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7403 (0.1281)
Hedge's 95% CI		-0.9926, -0.4880
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-5 sw-abs-mmr-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	106	103
Mean (SD)	68.4528 (24.2713)	65.8738 (26.1702)
Week 8		
n	100	98
Mean (SD)	70.5800 (24.3198)	59.1582 (28.7261)
Absolute Change at Week 8		
n	97	96
Mean (SD)	0.9124 (9.6096)	-8.8021 (13.0693)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	102	99
LS Mean (SE)	0.7638 (1.1216)	-9.2295 (1.1391)
95% CI of LS Mean	(-1.4481, 2.9756)	(-11.4759, -6.9832)
P-value within Treatment	0.4967	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.9933 (-12.9494, -7.0372)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.8787 (0.1472)
Hedge's 95% CI		-1.1690, -0.5883
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-6 sw-abs-mmrm-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	73.6863 (28.4619)	69.0727 (28.1052)
Week 8		
n	47	51
Mean (SD)	74.1383 (27.2500)	61.5196 (29.8288)
Absolute Change at Week 8		
n	47	51
Mean (SD)	-0.5638 (13.7571)	-9.1961 (13.4343)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	49	52
LS Mean (SE)	-2.3961 (2.0141)	-10.4179 (1.9518)
95% CI of LS Mean	(-6.3936, 1.6014)	(-14.2917, -6.5440)
P-value within Treatment	0.2371	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.0218 (-13.1717, -2.8719)
P-value vs Placebo	-	0.0036
Hedge's G (SD)		-0.5651 (0.2015)
Hedge's 95% CI		-0.9651, -0.1652
Hedge's p-value		0.0061

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-7 sw-abs-mmr-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	61.1667 (25.3297)	61.2500 (26.6039)
Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	66.3214 (25.4223)	58.5000 (29.6425)
Absolute Change at Week 8		
n	14	15
Mean (SD)	5.9286 (8.8965)	-5.4333 (8.4724)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	15
LS Mean (SE)	5.0827 (2.3844)	-3.8624 (2.3575)
95% CI of LS Mean	(0.1802, 9.9851)	(-8.7085, 0.9838)
P-value within Treatment	0.0427	0.1134
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.9450 (-15.7967, -2.0933)
P-value vs Placebo	-	0.0140
Hedge's G (SD)		-0.9478 (0.3758)
Hedge's 95% CI		-1.7175, -0.1781
Hedge's p-value		0.0176

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-8 sw-abs-mmrm-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	142	142
Mean (SD)	71.1021 (25.6795)	67.6338 (26.8536)
Week 8		
n	133	134
Mean (SD)	72.2857 (25.2659)	60.1306 (29.0684)
Absolute Change at Week 8		
n	130	132
Mean (SD)	-0.1615 (11.1863)	-9.3371 (13.5483)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	136
LS Mean (SE)	-0.9122 (1.0668)	-10.2515 (1.0656)
95% CI of LS Mean	(-3.0124, 1.1881)	(-12.3496, -8.1534)
P-value within Treatment	0.3933	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.3393 (-12.0694, -6.6093)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7490 (0.1251)
Hedge's 95% CI		-0.9954, -0.5027
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-9 sw-abs-mmr-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	96	94
Mean (SD)	75.9479 (25.5475)	75.3830 (25.3249)
Week 8		
n	91	91
Mean (SD)	76.9396 (25.6412)	72.5440 (24.6169)
Absolute Change at Week 8		
n	90	90
Mean (SD)	0.2556 (11.5691)	-4.2778 (8.0470)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	93	92
LS Mean (SE)	0.2851 (0.9953)	-5.5506 (0.9990)
95% CI of LS Mean	(-1.6791, 2.2493)	(-7.5220, -3.5793)
P-value within Treatment	0.7749	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-5.8357 (-7.8110, -3.8605)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.6060 (0.1498)
Hedge's 95% CI		-0.9015, -0.3105
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-10 sw-abs-mmr-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	61	64
Mean (SD)	61.0328 (23.4522)	54.6563 (24.1938)
Week 8		
n	56	58
Mean (SD)	63.2321 (22.3324)	40.2328 (24.1331)
Absolute Change at Week 8		
n	54	57
Mean (SD)	0.7222 (10.3890)	-16.2982 (16.0637)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	58	59
LS Mean (SE)	0.0739 (1.7581)	-16.7384 (1.7378)
95% CI of LS Mean	(-3.4091, 3.5570)	(-20.1814, -13.2955)
P-value within Treatment	0.9665	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-16.8124 (-21.7837, -11.8410)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-1.2494 (0.2010)
Hedge's 95% CI		-1.6476, -0.8512
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-11 sw-abs-mmr-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	80	79
Mean (SD)	67.8375 (23.9824)	66.4367 (25.0130)
Week 8		
n	74	75
Mean (SD)	70.0743 (25.0806)	58.1400 (28.6158)
Absolute Change at Week 8		
n	73	74
Mean (SD)	1.4452 (8.5394)	-9.7095 (14.2783)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	76
LS Mean (SE)	1.4628 (1.3443)	-9.7980 (1.3569)
95% CI of LS Mean	(-1.1936, 4.1192)	(-12.4792, -7.1168)
P-value within Treatment	0.2783	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-11.2608 (-15.0260, -7.4955)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.9485 (0.1698)
Hedge's 95% CI		-1.2840, -0.6131
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-12 sw-abs-mmr-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	77	79
Mean (SD)	72.5584 (27.3838)	67.5380 (28.6515)
Week 8		
n	73	74
Mean (SD)	73.3836 (25.4935)	61.8176 (29.5210)
Absolute Change at Week 8		
n	71	73
Mean (SD)	-0.6127 (13.2218)	-8.1575 (11.9518)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	74	75
LS Mean (SE)	-1.6208 (1.4303)	-9.8995 (1.4215)
95% CI of LS Mean	(-4.4478, 1.2061)	(-12.7089, -7.0900)
P-value within Treatment	0.2590	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.2786 (-11.4462, -5.1111)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		
Hedge's 95% CI		-0.6692 (0.1676)
Hedge's p-value		-1.0004, -0.3381
		0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-13 sw-abs-mmr-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	49	48
Mean (SD)	65.2449 (24.4975)	64.5313 (25.9995)
Week 8		
n	43	46
Mean (SD)	69.0698 (26.4119)	57.5978 (28.5464)
Absolute Change at Week 8		
n	43	46
Mean (SD)	2.1628 (8.4012)	-8.7283 (13.5527)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	45	46
LS Mean (SE)	2.9478 (1.5608)	-7.5055 (1.5478)
95% CI of LS Mean	(-0.1545, 6.0502)	(-10.5821, -4.4289)
P-value within Treatment	0.0623	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-10.4533 (-15.7652, -5.1415)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		-0.9886 (0.2204)
Hedge's 95% CI		-1.4266, -0.5506
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-14 sw-abs-mmr-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	108	110
Mean (SD)	72.3796 (26.0805)	68.0591 (27.2085)
Week 8		
n	104	103
Mean (SD)	72.8125 (24.8083)	61.0243 (29.3182)
Absolute Change at Week 8		
n	101	101
Mean (SD)	-0.3069 (12.0381)	-9.0347 (13.0337)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	106	105
LS Mean (SE)	-0.7656 (1.2130)	-10.1075 (1.2170)
95% CI of LS Mean	(-3.1570, 1.6259)	(-12.5068, -7.7081)
P-value within Treatment	0.5287	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.3419 (-12.1166, -6.5672)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7459 (0.1419)
Hedge's 95% CI		-1.0257, -0.4661
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-15 sw-abs-mmr-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	138	139
Mean (SD)	69.7319 (26.0370)	67.5612 (26.6846)
Week 8		
n	129	130
Mean (SD)	70.9806 (25.8545)	60.6885 (29.1395)
Absolute Change at Week 8		
n	127	129
Mean (SD)	0.0669 (11.2105)	-9.0388 (13.5433)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	133	133
LS Mean (SE)	-0.2917 (1.0462)	-9.6881 (1.0465)
95% CI of LS Mean	(-2.3518, 1.7683)	(-11.7487, -7.6275)
P-value within Treatment	0.7806	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.3964 (-12.0620, -6.7308)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7765 (0.1268)
Hedge's 95% CI		-1.0262, -0.5267
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-16 sw-abs-mmr-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	19	19
Mean (SD)	73.2105 (23.8335)	62.7895 (28.1199)
Week 8		
n	18	19
Mean (SD)	77.0000 (20.2659)	55.0263 (28.5304)
Absolute Change at Week 8		
n	17	18
Mean (SD)	3.1471 (10.1931)	-8.2222 (10.1969)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	18	18
LS Mean (SE)	-1.9580 (3.2414)	-7.6548 (3.1747)
95% CI of LS Mean	(-8.5629, 4.6470)	(-14.1254, -1.1843)
P-value within Treatment	0.5501	0.0219
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-5.6969 (-16.4624, 5.0687)
P-value vs Placebo	-	0.2865
Hedge's G (SD)		-0.4092 (0.3295)
Hedge's 95% CI		-1.0788, 0.2603
Hedge's p-value		0.2227

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-17 sw-abs-mmrm-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	83	77
Mean (SD)	67.6205 (27.1872)	64.5130 (28.3010)
Week 8		
n	75	73
Mean (SD)	70.9267 (27.3471)	56.3836 (30.1903)
Absolute Change at Week 8		
n	75	73
Mean (SD)	1.2333 (9.6030)	-9.1781 (12.7621)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	75
LS Mean (SE)	1.4193 (1.2113)	-9.3289 (1.2443)
95% CI of LS Mean	(-0.9740, 3.8127)	(-11.7876, -6.8702)
P-value within Treatment	0.2431	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-10.7483 (-14.1023, -7.3942)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.9930 (0.1701)
Hedge's 95% CI		-1.3290, -0.6569
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-18 sw-abs-mmr-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	74	81
Mean (SD)	72.9932 (23.8613)	69.3395 (25.2705)
Week 8		
n	72	76
Mean (SD)	72.5417 (23.0367)	63.4079 (27.6300)
Absolute Change at Week 8		
n	69	74
Mean (SD)	-0.4420 (12.5527)	-8.7027 (13.6095)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	72	76
LS Mean (SE)	-1.4128 (1.5291)	-10.4928 (1.5004)
95% CI of LS Mean	(-4.4352, 1.6097)	(-13.4585, -7.5271)
P-value within Treatment	0.3571	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.0800 (-12.3047, -5.8553)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.6933 (0.1685)
Hedge's 95% CI		-1.0263, -0.3603
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-19 sw-abs-mmrm-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	87	96
Mean (SD)	70.6667 (27.0095)	66.5260 (28.0846)
Week 8		
n	83	90
Mean (SD)	71.9217 (25.8923)	60.5111 (30.6902)
Absolute Change at Week 8		
n	81	89
Mean (SD)	0.3272 (12.3547)	-8.7921 (13.5214)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	83	91
LS Mean (SE)	0.1496 (1.4285)	-9.1076 (1.3594)
95% CI of LS Mean	(-2.6704, 2.9696)	(-11.7911, -6.4241)
P-value within Treatment	0.9167	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.2572 (-13.0731, -5.4413)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.7095 (0.1558)
Hedge's 95% CI		-1.0171, -0.4019
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-20 sw-abs-mmrm-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	69.5143 (24.2309)	67.7016 (24.9250)
Week 8		
n	64	59
Mean (SD)	71.4531 (24.6032)	59.1356 (26.5300)
Absolute Change at Week 8		
n	63	58
Mean (SD)	0.5635 (9.3556)	-9.1638 (12.6783)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	60
LS Mean (SE)	-0.6892 (1.3858)	-10.3371 (1.4654)
95% CI of LS Mean	(-3.4322, 2.0539)	(-13.2376, -7.4367)
P-value within Treatment	0.6199	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-9.6480 (-13.0755, -6.2205)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.8419 (0.1838)
Hedge's 95% CI		-1.2055, -0.4782
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrm-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-21 sw-abs-mmr-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	67	59
Mean (SD)	71.9776 (25.8301)	67.6186 (28.4169)
Week 8		
n	62	54
Mean (SD)	73.2581 (24.0527)	64.1852 (27.7625)
Absolute Change at Week 8		
n	60	52
Mean (SD)	-0.4833 (13.0270)	-8.2788 (12.4465)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	53
LS Mean (SE)	-1.2604 (1.5497)	-9.6396 (1.6234)
95% CI of LS Mean	(-4.3317, 1.8110)	(-12.8560, -6.4233)
P-value within Treatment	0.4178	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.3793 (-11.3366, -5.4219)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.6857 (0.1899)
Hedge's 95% CI		-1.0619, -0.3096
Hedge's p-value		0.0005

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-22 sw-abs-mmr-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	90	99
Mean (SD)	68.7944 (25.7207)	66.6111 (25.9524)
Week 8		
n	85	95
Mean (SD)	70.5941 (26.1797)	57.5684 (29.6003)
Absolute Change at Week 8		
n	84	95
Mean (SD)	1.0833 (9.5321)	-9.3000 (13.5741)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	87	98
LS Mean (SE)	0.5226 (1.2615)	-9.8059 (1.1851)
95% CI of LS Mean	(-1.9666, 3.0118)	(-12.1444, -7.4674)
P-value within Treatment	0.6792	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-10.3285 (-13.6854, -6.9716)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.8755 (0.1536)
Hedge's 95% CI		-1.1786, -0.5725
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-23 sw-abs-mmr-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	89	94
Mean (SD)	69.9888 (25.7108)	67.5638 (27.7536)
Week 8		
n	83	91
Mean (SD)	69.8373 (24.0078)	60.7473 (28.6261)
Absolute Change at Week 8		
n	81	90
Mean (SD)	-0.3889 (12.1981)	-8.6500 (12.3212)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	83	90
LS Mean (SE)	-1.2177 (1.1614)	-8.4449 (1.1313)
95% CI of LS Mean	(-3.5104, 1.0750)	(-10.6784, -6.2115)
P-value within Treatment	0.2959	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-7.2272 (-9.5044, -4.9500)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.6750 (0.1558)
Hedge's 95% CI		-0.9825, -0.3675
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-24 sw-abs-mmr-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	68	64
Mean (SD)	71.6765 (25.8734)	66.1406 (25.5628)
Week 8		
n	64	58
Mean (SD)	74.1563 (26.7795)	58.7414 (29.8608)
Absolute Change at Week 8		
n	63	57
Mean (SD)	1.4841 (9.5140)	-9.3947 (14.4700)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	61
LS Mean (SE)	0.4686 (1.6496)	-10.9521 (1.7389)
95% CI of LS Mean	(-2.7963, 3.7335)	(-14.3937, -7.5105)
P-value within Treatment	0.7768	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-11.4207 (-15.9821, -6.8592)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-0.8352 (0.1829)
Hedge's 95% CI		-1.1971, -0.4734
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmr-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 08-25 sw-abs-mmrn-atthruwk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change From Study Baseline in Sweat Chloride to the Average of Week 4 and Week 8 Measurements
 Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.8825
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.3416
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.3774
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.9189
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	<0.0001
Region (North America vs. Europe)	0.1127
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.5753
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.8134
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.2533
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.9701
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.2260
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0633

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-sw-abs-mmrn-atthruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:34

Footnotes:

-P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline sweat chloride as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Respiration

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	71.2285 (19.4378)	71.2577 (17.6494)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	70.8810 (19.3254)	81.2114 (15.1465)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	-0.5714 (18.1044)	9.9537 (14.9533)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	0.1921 (1.4112)	9.0354 (1.3930)
95% CI of LS Mean	(-2.5984, 2.9825)	(6.2809, 11.7898)
P-value within Treatment	0.8919	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.8433 (5.4525, 12.2341)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7445 (0.1727)
Hedge's 95% CI		0.4031, 1.0860
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Physical

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	73.5133 (24.7366)	78.1250 (20.3748)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	72.2421 (27.9018)	83.2176 (19.9775)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	-1.3690 (15.2778)	5.0926 (13.0810)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-0.3619 (1.3922)	5.4081 (1.3727)
95% CI of LS Mean	(-3.1147, 2.3909)	(2.6939, 8.1224)
P-value within Treatment	0.7953	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.7701 (2.0532, 9.4869)
P-value vs Placebo	-	0.0027
Hedge's G (SD)		0.4927 (0.1695)
Hedge's 95% CI		0.1576, 0.8278
Hedge's p-value		0.0042

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Vitality

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	68	68
Mean (SD)	61.5196 (21.0636)	62.0098 (16.7524)
Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	59.9502 (21.1336)	69.1176 (18.3852)
Absolute Change at Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	-1.1194 (17.8197)	7.1078 (18.8971)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	68
LS Mean (SE)	0.2948 (1.5753)	7.2712 (1.5646)
95% CI of LS Mean	(-2.8215, 3.4111)	(4.1761, 10.3664)
P-value within Treatment	0.8519	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.9764 (3.0204, 10.9325)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.5378 (0.1743)
Hedge's 95% CI		0.1931, 0.8825
Hedge's p-value		0.0025

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Emotion

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	82.1948 (16.1259)	85.0810 (13.9121)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	82.6071 (17.5874)	85.2133 (15.5796)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	0.4762 (11.6594)	0.1323 (9.2213)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-0.6501 (1.0424)	0.6700 (1.0286)
95% CI of LS Mean	(-2.7112, 1.4110)	(-1.3639, 2.7039)
P-value within Treatment	0.5339	0.5159
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3201 (-1.1775, 3.8177)
P-value vs Placebo	-	0.2947
Hedge's G (SD)		0.1505 (0.1672)
Hedge's 95% CI		-0.1801, 0.4810
Hedge's p-value		0.3696

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Body

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	83.2551 (18.8630)	80.0926 (19.1941)
Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	81.8466 (20.1616)	85.1852 (18.4610)
Absolute Change at Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	-1.4085 (12.8661)	5.0926 (13.9475)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	72
LS Mean (SE)	-1.0203 (1.2579)	2.9158 (1.2480)
95% CI of LS Mean	(-3.5073, 1.4668)	(0.4483, 5.3833)
P-value within Treatment	0.4187	0.0209
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.9360 (1.0815, 6.7906)
P-value vs Placebo	-	0.0077
Hedge's G (SD)		0.3695 (0.1678)
Hedge's 95% CI		0.0378, 0.7013
Hedge's p-value		0.0293

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Eat

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	93.5837 (12.2672)	91.9753 (15.6272)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	91.2698 (15.4717)	92.2840 (14.1580)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	-2.2222 (10.1165)	0.3086 (13.7002)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-1.5186 (1.0014)	-0.0712 (0.9876)
95% CI of LS Mean	(-3.4987, 0.4614)	(-2.0239, 1.8815)
P-value within Treatment	0.1317	0.9426
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.4474 (-1.1785, 4.0733)
P-value vs Placebo	-	0.2762
Hedge's G (SD)		0.1718 (0.1673)
Hedge's 95% CI		-0.1589, 0.5025
Hedge's p-value		0.3061

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	65.5712 (21.4266)	67.2840 (18.1657)
Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	62.6761 (24.5270)	69.9074 (20.8027)
Absolute Change at Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	-2.8951 (12.1302)	2.6235 (14.3839)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	72
LS Mean (SE)	-1.5512 (1.3587)	1.0586 (1.3508)
95% CI of LS Mean	(-4.2376, 1.1352)	(-1.6121, 3.7293)
P-value within Treatment	0.2555	0.4345
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6099 (-0.5516, 5.7713)
P-value vs Placebo	-	0.1040
Hedge's G (SD)		0.2266 (0.1669)
Hedge's 95% CI		-0.1033, 0.5566
Hedge's p-value		0.1767

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Health perception

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	68	68
Mean (SD)	66.0131 (22.9469)	66.9935 (20.3136)
Week 8		
n	68	68
Mean (SD)	64.7059 (23.1912)	73.6928 (19.1879)
Absolute Change at Week 8		
n	68	68
Mean (SD)	-1.3072 (14.0453)	6.6993 (13.1804)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	68
LS Mean (SE)	-0.7677 (1.3803)	6.4057 (1.3798)
95% CI of LS Mean	(-3.4980, 1.9626)	(3.6764, 9.1351)
P-value within Treatment	0.5790	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.1734 (3.8550, 10.4919)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6268 (0.1747)
Hedge's 95% CI		0.2813, 0.9724
Hedge's p-value		0.0005

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Weight

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	68	68
Mean (SD)	83.3333 (26.0755)	80.8824 (28.9771)
Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	83.0846 (24.1858)	86.7647 (21.6559)
Absolute Change at Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	-0.0000 (19.2450)	5.8824 (22.9941)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	68
LS Mean (SE)	2.0944 (1.9170)	6.5238 (1.9036)
95% CI of LS Mean	(-1.6979, 5.8867)	(2.7581, 10.2895)
P-value within Treatment	0.2766	0.0008
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.4294 (-0.4108, 9.2695)
P-value vs Placebo	-	0.0723
Hedge's G (SD)		0.2806 (0.1720)
Hedge's 95% CI		-0.0596, 0.6209
Hedge's p-value		0.1052

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Digestion

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	83.4116 (18.0996)	83.0247 (16.8841)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	86.3492 (17.0431)	83.3333 (17.2939)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	2.6984 (12.1769)	0.3086 (15.0317)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	2.7420 (1.4115)	-0.3410 (1.3914)
95% CI of LS Mean	(-0.0490, 5.5330)	(-3.0923, 2.4103)
P-value within Treatment	0.0541	0.8068
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.0830 (-6.8023, 0.6363)
P-value vs Placebo	-	0.1031
Hedge's G (SD)		-0.2597 (0.1677)
Hedge's 95% CI		-0.5912, 0.0718
Hedge's p-value		0.1237

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Role

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	68	68
Mean (SD)	85.2124 (17.0049)	85.9069 (16.7447)
Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	82.9602 (19.1591)	87.3775 (15.1343)
Absolute Change at Week 8		
n	67	68
Mean (SD)	-2.3632 (12.8778)	1.4706 (10.5744)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	68
LS Mean (SE)	-0.6020 (1.1119)	1.8412 (1.1040)
95% CI of LS Mean	(-2.8016, 1.5976)	(-0.3427, 4.0252)
P-value within Treatment	0.5891	0.0977
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4433 (-0.3499, 5.2364)
P-value vs Placebo	-	0.0855
Hedge's G (SD)		0.2669 (0.1719)
Hedge's 95% CI		-0.0732, 0.6070
Hedge's p-value		0.1230

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-1 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Social

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	72.1306 (19.8451)	74.6010 (16.8209)
Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	70.6629 (20.9369)	77.2266 (16.8367)
Absolute Change at Week 8		
n	71	72
Mean (SD)	-1.4677 (11.7555)	2.6257 (11.5003)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	72
LS Mean (SE)	0.7952 (1.0409)	1.5261 (1.0340)
95% CI of LS Mean	(-1.2629, 2.8532)	(-0.5184, 3.5706)
P-value within Treatment	0.4462	0.1422
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.7310 (-1.4947, 2.9566)
P-value vs Placebo	-	0.5131
Hedge's G (SD)		0.0829 (0.1664)
Hedge's 95% CI		-0.2461, 0.4119
Hedge's p-value		0.6193

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Respiration

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	66.7901 (17.1886)	65.7241 (17.1075)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	63.2959 (19.7774)	75.4370 (17.7119)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	-3.7453 (16.5987)	9.7129 (18.2201)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	-1.6595 (1.4319)	10.5220 (1.4427)
95% CI of LS Mean	(-4.4855, 1.1665)	(7.6747, 13.3694)
P-value within Treatment	0.2480	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.1816 (8.4613, 15.9018)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8921 (0.1561)
Hedge's 95% CI		0.5839, 1.2002
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Physical

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	67.6080 (21.3292)	69.3887 (23.1502)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	60.7990 (24.7991)	71.1454 (26.1894)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	-6.5855 (19.1107)	1.7567 (21.7089)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	-4.8698 (1.6036)	2.3654 (1.6148)
95% CI of LS Mean	(-8.0348, -1.7048)	(-0.8216, 5.5523)
P-value within Treatment	0.0028	0.1448
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.2352 (3.2491, 11.2212)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.4732 (0.1509)
Hedge's 95% CI		0.1754, 0.7711
Hedge's p-value		0.0020

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Vitality

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	87
Mean (SD)	57.4811 (18.9120)	59.3870 (18.4512)
Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	50.6705 (22.4550)	61.0153 (20.5108)
Absolute Change at Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	-6.7050 (19.4747)	1.6284 (19.3915)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	87
LS Mean (SE)	-4.6475 (1.5406)	3.7518 (1.5526)
95% CI of LS Mean	(-7.6885, -1.6064)	(0.6870, 6.8167)
P-value within Treatment	0.0029	0.0167
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.3993 (4.7010, 12.0976)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5781 (0.1537)
Hedge's 95% CI		0.2748, 0.8814
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Emotion

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	78.6852 (15.6910)	79.5131 (16.8122)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	77.5936 (15.9611)	81.5075 (16.4104)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	-1.1517 (12.6416)	1.9944 (11.7069)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	-0.8108 (0.9652)	2.5124 (0.9716)
95% CI of LS Mean	(-2.7157, 1.0942)	(0.5948, 4.4299)
P-value within Treatment	0.4021	0.0105
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.3231 (0.9845, 5.6618)
P-value vs Placebo	-	0.0059
Hedge's G (SD)		0.3612 (0.1501)
Hedge's 95% CI		0.0650, 0.6574
Hedge's p-value		0.0171

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Body

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	84.8148 (17.4255)	85.1436 (15.3471)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	85.2684 (18.0235)	88.5144 (15.2099)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	0.4994 (12.4124)	3.3708 (11.8923)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	0.6880 (0.9458)	1.5436 (0.9522)
95% CI of LS Mean	(-1.1787, 2.5547)	(-0.3357, 3.4228)
P-value within Treatment	0.4679	0.1068
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.8556 (-1.2385, 2.9497)
P-value vs Placebo	-	0.4187
Hedge's G (SD)		0.0949 (0.1489)
Hedge's 95% CI		-0.1990, 0.3888
Hedge's p-value		0.5248

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Eat

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	93.2099 (13.5002)	93.8826 (13.5060)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	90.0125 (18.6561)	92.5094 (16.1342)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	-3.2459 (15.1870)	-1.3733 (13.6926)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	-2.6367 (1.1784)	-1.4733 (1.1871)
95% CI of LS Mean	(-4.9625, -0.3109)	(-3.8162, 0.8697)
P-value within Treatment	0.0265	0.2163
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.1635 (-1.7286, 4.0555)
P-value vs Placebo	-	0.4264
Hedge's G (SD)		0.1035 (0.1490)
Hedge's 95% CI		-0.1904, 0.3975
Hedge's p-value		0.4879

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	60.4938 (21.9149)	61.2984 (24.1065)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	60.5493 (22.9680)	65.1685 (24.9686)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	0.1248 (17.2046)	3.8702 (16.6752)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	0.5295 (1.2601)	3.5976 (1.2674)
95% CI of LS Mean	(-1.9576, 3.0165)	(1.0961, 6.0991)
P-value within Treatment	0.6749	0.0051
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0681 (0.4087, 5.7276)
P-value vs Placebo	-	0.0244
Hedge's G (SD)		0.2555 (0.1495)
Hedge's 95% CI		-0.0394, 0.5505
Hedge's p-value		0.0891

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Health perception

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	87
Mean (SD)	62.2475 (20.0425)	65.1341 (20.8334)
Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	57.8544 (21.8403)	69.8595 (21.8908)
Absolute Change at Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	-4.3423 (15.8369)	4.7254 (16.4832)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	87
LS Mean (SE)	-4.3812 (1.3430)	5.8292 (1.3523)
95% CI of LS Mean	(-7.0323, -1.7301)	(3.1599, 8.4985)
P-value within Treatment	0.0013	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.2104 (7.0694, 13.3514)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8065 (0.1566)
Hedge's 95% CI		0.4974, 1.1155
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Weight

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	87
Mean (SD)	91.2879 (17.1347)	91.9540 (19.6648)
Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	90.4215 (22.6808)	94.6360 (15.9728)
Absolute Change at Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	-0.7663 (17.5921)	2.6820 (20.4714)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	87
LS Mean (SE)	-1.4387 (1.4242)	2.4415 (1.4355)
95% CI of LS Mean	(-4.2500, 1.3727)	(-0.3922, 5.2752)
P-value within Treatment	0.3139	0.0908
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.8802 (-0.4244, 8.1847)
P-value vs Placebo	-	0.0768
Hedge's G (SD)		0.2888 (0.1513)
Hedge's 95% CI		-0.0098, 0.5875
Hedge's p-value		0.0579

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Digestion

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	83.7037 (16.4214)	85.1436 (16.2355)
Week 8		
n	88	88
Mean (SD)	85.6061 (15.9962)	83.5859 (21.5068)
Absolute Change at Week 8		
n	88	88
Mean (SD)	1.6414 (12.2112)	-1.5152 (13.8083)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	1.3733 (1.0714)	-0.9202 (1.0796)
95% CI of LS Mean	(-0.7413, 3.4879)	(-3.0509, 1.2104)
P-value within Treatment	0.2016	0.3952
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-2.2936 (-5.0403, 0.4532)
P-value vs Placebo	-	0.1008
Hedge's G (SD)		-0.2245 (0.1493)
Hedge's 95% CI		-0.5192, 0.0702
Hedge's p-value		0.1346

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Role

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	87
Mean (SD)	81.2500 (15.4875)	82.3755 (16.3450)
Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	76.6284 (19.4747)	82.0881 (20.0342)
Absolute Change at Week 8		
n	87	87
Mean (SD)	-4.8851 (16.1525)	-0.2874 (16.7367)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	87
LS Mean (SE)	-3.9524 (1.4511)	-0.4674 (1.4612)
95% CI of LS Mean	(-6.8169, -1.0879)	(-3.3518, 2.4170)
P-value within Treatment	0.0071	0.7495
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.4850 (0.0136, 6.9565)
P-value vs Placebo	-	0.0491
Hedge's G (SD)		0.2547 (0.1511)
Hedge's 95% CI		-0.0436, 0.5531
Hedge's p-value		0.0937

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-2 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Social

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	90	89
Mean (SD)	63.7002 (16.1797)	66.1548 (17.4887)
Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	63.9344 (17.6182)	70.5814 (17.9019)
Absolute Change at Week 8		
n	89	89
Mean (SD)	0.3924 (11.8814)	4.4266 (13.1879)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	89
LS Mean (SE)	0.1508 (1.0686)	4.3059 (1.0778)
95% CI of LS Mean	(-1.9583, 2.2599)	(2.1788, 6.4331)
P-value within Treatment	0.8880	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.1552 (1.5252, 6.7851)
P-value vs Placebo	-	0.0023
Hedge's G (SD)		0.4075 (0.1504)
Hedge's 95% CI		0.1107, 0.7043
Hedge's p-value		0.0074

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Respiration

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	82.2917 (14.3712)	81.2169 (11.3823)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	81.7633 (15.5074)	84.6561 (10.9931)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	-2.1739 (15.6678)	3.4392 (13.2318)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	1.1364 (2.1722)	2.9142 (2.2835)
95% CI of LS Mean	(-3.2523, 5.5251)	(-1.6974, 7.5258)
P-value within Treatment	0.6037	0.2091
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.7778 (-3.3810, 6.9367)
P-value vs Placebo	-	0.4717
Hedge's G (SD)		0.1654 (0.2941)
Hedge's 95% CI		-0.4277, 0.7585
Hedge's p-value		0.5767

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Physical

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	86.4583 (14.0942)	87.5000 (13.8262)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	83.2126 (21.4591)	87.8307 (16.3742)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	-3.2005 (11.8920)	0.3307 (5.8417)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	-1.2310 (1.7621)	-0.2282 (1.8747)
95% CI of LS Mean	(-4.7899, 2.3278)	(-4.0144, 3.5581)
P-value within Treatment	0.4887	0.9037
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.0029 (-3.7824, 5.7881)
P-value vs Placebo	-	0.6661
Hedge's G (SD)		0.1144 (0.2938)
Hedge's 95% CI		-0.4781, 0.7069
Hedge's p-value		0.6989

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Vitality

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	19	15
Mean (SD)	75.4386 (15.8294)	72.2222 (16.8639)
Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	68.0556 (21.4373)	70.0000 (20.3638)
Absolute Change at Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	-7.8704 (21.8567)	-2.2222 (13.1636)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	15
LS Mean (SE)	-4.0897 (3.4232)	-1.9156 (3.9033)
95% CI of LS Mean	(-11.0809, 2.9014)	(-9.8871, 6.0560)
P-value within Treatment	0.2416	0.6272
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1742 (-8.4683, 12.8167)
P-value vs Placebo	-	0.6754
Hedge's G (SD)		0.1415 (0.3377)
Hedge's 95% CI		-0.5464, 0.8293
Hedge's p-value		0.6781

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Emotion

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	85.7292 (12.6699)	82.9762 (13.1618)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	89.9275 (11.9709)	83.7868 (13.0401)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	3.6594 (12.9142)	0.8107 (8.7730)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	1.9755 (1.7534)	1.1336 (1.8804)
95% CI of LS Mean	(-1.5656, 5.5165)	(-2.6641, 4.9314)
P-value within Treatment	0.2664	0.5499
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.8418 (-5.5880, 3.9044)
P-value vs Placebo	-	0.7180
Hedge's G (SD)		-0.0961 (0.2937)
Hedge's 95% CI		-0.6885, 0.4962
Hedge's p-value		0.7450

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Body

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	92.1296 (11.5745)	87.3016 (14.6083)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	90.3382 (15.0958)	91.0053 (11.4499)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	-1.9324 (10.4082)	3.7037 (10.7344)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	0.5557 (1.4446)	0.8289 (1.4869)
95% CI of LS Mean	(-2.3714, 3.4829)	(-2.1785, 3.8364)
P-value within Treatment	0.7027	0.5804
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.2732 (-2.1206, 2.6669)
P-value vs Placebo	-	0.8041
Hedge's G (SD)		0.0386 (0.2936)
Hedge's 95% CI		-0.5535, 0.6307
Hedge's p-value		0.8961

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Eat

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	94.9074 (9.2552)	90.4762 (15.0250)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	93.2367 (11.4783)	92.5926 (13.3024)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	-1.9324 (9.8543)	2.1164 (8.3289)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	-2.1467 (1.3882)	0.8222 (1.4891)
95% CI of LS Mean	(-4.9503, 0.6568)	(-2.1854, 3.8297)
P-value within Treatment	0.1297	0.5839
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9689 (-1.0219, 6.9596)
P-value vs Placebo	-	0.1380
Hedge's G (SD)		0.4282 (0.2970)
Hedge's 95% CI		-0.1708, 1.0272
Hedge's p-value		0.1566

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	70.3704 (17.8461)	66.1376 (15.5063)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	74.8792 (15.4315)	71.9577 (19.1224)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	4.3478 (15.9753)	5.8201 (15.5631)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	3.7165 (2.6361)	3.1742 (2.7616)
95% CI of LS Mean	(-1.6124, 9.0455)	(-2.4034, 8.7519)
P-value within Treatment	0.1664	0.2571
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.5423 (-6.2310, 5.1464)
P-value vs Placebo	-	0.8396
Hedge's G (SD)		-0.0416 (0.2936)
Hedge's 95% CI		-0.6337, 0.5505
Hedge's p-value		0.8879

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Health perception

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	19	15
Mean (SD)	73.6842 (21.3439)	67.4074 (21.1931)
Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	75.9259 (21.6428)	72.5926 (17.7513)
Absolute Change at Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	1.8519 (17.1499)	5.1852 (10.1719)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	15
LS Mean (SE)	2.5963 (2.9529)	1.6591 (3.3165)
95% CI of LS Mean	(-3.4391, 8.6316)	(-5.1151, 8.4334)
P-value within Treatment	0.3864	0.6206
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.9371 (-9.0177, 7.1435)
P-value vs Placebo	-	0.8043
Hedge's G (SD)		-0.0711 (0.3373)
Hedge's 95% CI		-0.7583, 0.6160
Hedge's p-value		0.8343

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Weight

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	19	15
Mean (SD)	91.2281 (15.0805)	80.0000 (24.5596)
Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	88.8889 (19.8030)	84.4444 (21.3313)
Absolute Change at Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	-1.8519 (17.9768)	4.4444 (24.7741)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	15
LS Mean (SE)	1.7116 (3.0734)	-1.6455 (3.2170)
95% CI of LS Mean	(-4.6002, 8.0235)	(-8.2271, 4.9361)
P-value within Treatment	0.5823	0.6129
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.3571 (-8.5972, 1.8830)
P-value vs Placebo	-	0.1783
Hedge's G (SD)		-0.2522 (0.3386)
Hedge's 95% CI		-0.9420, 0.4375
Hedge's p-value		0.4618

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Digestion

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	86.1111 (14.3755)	83.0688 (18.1282)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	93.7198 (10.5015)	83.5979 (18.1282)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	6.7633 (12.4177)	0.5291 (7.4338)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	7.3938 (1.9815)	-1.3945 (2.1278)
95% CI of LS Mean	(3.3919, 11.3957)	(-5.6917, 2.9028)
P-value within Treatment	0.0006	0.5159
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-8.7883 (-15.0091, -2.5674)
P-value vs Placebo	-	0.0073
Hedge's G (SD)		-0.8876 (0.3081)
Hedge's 95% CI		-1.5089, -0.2662
Hedge's p-value		0.0062

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Role

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	19	15
Mean (SD)	90.3509 (12.5041)	87.7778 (14.3879)
Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	89.8148 (10.1281)	89.4444 (6.6567)
Absolute Change at Week 8		
n	18	15
Mean (SD)	-2.3148 (6.8870)	1.6667 (16.1221)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	15
LS Mean (SE)	0.3907 (1.8721)	1.1467 (2.1332)
95% CI of LS Mean	(-3.4369, 4.2183)	(-3.2106, 5.5040)
P-value within Treatment	0.8361	0.5949
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.7560 (-5.6440, 7.1559)
P-value vs Placebo	-	0.8062
Hedge's G (SD)		0.0900 (0.3374)
Hedge's 95% CI		-0.5973, 0.7772
Hedge's p-value		0.7915

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-3 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Social

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	24	21
Mean (SD)	81.1508 (10.9953)	79.2139 (14.6054)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	80.4348 (10.4952)	80.3099 (14.3553)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	-0.8627 (8.9852)	1.0960 (14.6932)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	24	21
LS Mean (SE)	-1.2686 (1.7050)	0.1849 (1.7965)
95% CI of LS Mean	(-4.7127, 2.1755)	(-3.4432, 3.8131)
P-value within Treatment	0.4611	0.9185
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.4536 (-2.5644, 5.4715)
P-value vs Placebo	-	0.4579
Hedge's G (SD)		0.1721 (0.2941)
Hedge's 95% CI		-0.4210, 0.7653
Hedge's p-value		0.5615

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Respiration

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	66.3747 (17.9051)	66.2460 (17.4665)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	64.0768 (19.4365)	77.0238 (17.3291)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-2.3775 (17.6078)	10.7778 (17.0919)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-1.3532 (1.1037)	10.9514 (1.0894)
95% CI of LS Mean	(-3.5262, 0.8197)	(8.8067, 13.0962)
P-value within Treatment	0.2212	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.3047 (9.5751, 15.0343)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9526 (0.1267)
Hedge's 95% CI		0.7032, 1.2021
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Physical

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	67.3662 (23.1195)	71.1650 (22.5972)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	62.8983 (26.4880)	74.8512 (24.8819)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-4.4730 (18.4928)	3.6862 (19.5592)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-3.2746 (1.2374)	4.4898 (1.2209)
95% CI of LS Mean	(-5.7106, -0.8385)	(2.0861, 6.8935)
P-value within Treatment	0.0086	0.0003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.7643 (4.6650, 10.8636)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5363 (0.1222)
Hedge's 95% CI		0.2957, 0.7769
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Vitality

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	56.9951 (19.4185)	59.2857 (17.4024)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	52.9412 (21.8847)	63.9881 (19.8985)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-3.7990 (18.5334)	4.7024 (19.7711)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-2.3972 (1.1774)	6.1792 (1.1641)
95% CI of LS Mean	(-4.7152, -0.0792)	(3.8874, 8.4711)
P-value within Treatment	0.0427	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.5764 (5.8664, 11.2865)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6219 (0.1230)
Hedge's 95% CI		0.3799, 0.8640
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Emotion

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	79.2701 (16.2834)	81.8571 (16.1739)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	78.0882 (16.9610)	83.0714 (16.5491)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-1.1275 (11.9960)	1.2143 (10.9589)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-1.2887 (0.7710)	1.7972 (0.7616)
95% CI of LS Mean	(-2.8066, 0.2293)	(0.2979, 3.2965)
P-value within Treatment	0.0958	0.0190
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0859 (1.2915, 4.8802)
P-value vs Placebo	-	0.0009
Hedge's G (SD)		0.3419 (0.1209)
Hedge's 95% CI		0.1038, 0.5800
Hedge's p-value		0.0050

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Body

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	82.7251 (18.6178)	82.2222 (17.6212)
Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	82.6440 (19.4263)	86.4286 (17.3811)
Absolute Change at Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	-0.0811 (12.9588)	4.2063 (13.1582)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	140
LS Mean (SE)	-0.1473 (0.8552)	2.2825 (0.8482)
95% CI of LS Mean	(-1.8310, 1.5364)	(0.6126, 3.9524)
P-value within Treatment	0.8634	0.0076
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4298 (0.5384, 4.3212)
P-value vs Placebo	-	0.0122
Hedge's G (SD)		0.2417 (0.1203)
Hedge's 95% CI		0.0049, 0.4785
Hedge's p-value		0.0454

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Eat

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	93.1062 (13.4831)	93.4127 (14.4101)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	90.1144 (18.0774)	92.3810 (15.5479)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-2.9412 (13.6743)	-1.0317 (14.2863)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-2.2097 (0.8933)	-0.9725 (0.8819)
95% CI of LS Mean	(-3.9684, -0.4509)	(-2.7086, 0.7637)
P-value within Treatment	0.0140	0.2711
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.2372 (-0.9640, 3.4384)
P-value vs Placebo	-	0.2686
Hedge's G (SD)		0.1183 (0.1202)
Hedge's 95% CI		-0.1182, 0.3549
Hedge's p-value		0.3256

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	61.3950 (22.1846)	63.6508 (22.6122)
Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	59.2457 (24.0494)	66.5873 (23.7858)
Absolute Change at Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	-2.1492 (14.9170)	2.9365 (15.6915)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	140
LS Mean (SE)	-1.0537 (0.9782)	2.3155 (0.9707)
95% CI of LS Mean	(-2.9795, 0.8721)	(0.4044, 4.2265)
P-value within Treatment	0.2823	0.0177
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.3692 (1.1977, 5.5406)
P-value vs Placebo	-	0.0026
Hedge's G (SD)		0.2930 (0.1205)
Hedge's 95% CI		0.0558, 0.5302
Hedge's p-value		0.0157

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Health perception

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	62.5304 (21.0908)	65.7937 (20.5644)
Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	58.8808 (22.0732)	71.4286 (21.1215)
Absolute Change at Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	-3.6496 (14.7670)	5.6349 (15.5713)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	140
LS Mean (SE)	-3.6197 (1.0121)	6.6565 (1.0038)
95% CI of LS Mean	(-5.6122, -1.6272)	(4.6804, 8.6326)
P-value within Treatment	0.0004	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.2761 (7.9962, 12.5561)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8640 (0.1253)
Hedge's 95% CI		0.6172, 1.1107
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Weight

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	87.3479 (22.5540)	87.8571 (24.7160)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	87.0098 (24.0619)	91.9048 (18.6993)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-0.2451 (18.3681)	4.0476 (21.3336)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	0.2752 (1.2555)	4.6973 (1.2376)
95% CI of LS Mean	(-2.1966, 2.7470)	(2.2608, 7.1339)
P-value within Treatment	0.8267	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.4221 (1.0219, 7.8223)
P-value vs Placebo	-	0.0111
Hedge's G (SD)		0.3012 (0.1208)
Hedge's 95% CI		0.0635, 0.5389
Hedge's p-value		0.0132

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Digestion

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	83.1306 (17.5735)	84.3651 (16.3178)
Week 8		
n	135	139
Mean (SD)	84.6091 (16.8992)	83.4532 (19.9466)
Absolute Change at Week 8		
n	135	139
Mean (SD)	1.3169 (11.9926)	-0.8793 (15.1373)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	1.1568 (0.9369)	-0.5187 (0.9244)
95% CI of LS Mean	(-0.6877, 3.0013)	(-2.3387, 1.3013)
P-value within Treatment	0.2180	0.5752
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.6754 (-4.0571, 0.7062)
P-value vs Placebo	-	0.1668
Hedge's G (SD)		-0.1528 (0.1202)
Hedge's 95% CI		-0.3896, 0.0839
Hedge's p-value		0.2048

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Role

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	81.9546 (16.4616)	83.5119 (16.7703)
Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	78.0025 (20.0738)	83.8690 (18.9453)
Absolute Change at Week 8		
n	136	140
Mean (SD)	-3.9828 (15.5809)	0.3571 (14.2025)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	140
LS Mean (SE)	-2.9885 (1.0282)	0.6113 (1.0145)
95% CI of LS Mean	(-5.0127, -0.9644)	(-1.3860, 2.6087)
P-value within Treatment	0.0040	0.5473
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.5999 (1.1234, 6.0763)
P-value vs Placebo	-	0.0047
Hedge's G (SD)		0.2992 (0.1207)
Hedge's 95% CI		0.0615, 0.5369
Hedge's p-value		0.0138

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-4 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Social

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	137	140
Mean (SD)	65.0122 (18.3086)	68.5397 (17.6897)
Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	64.6513 (19.6399)	72.5397 (17.9653)
Absolute Change at Week 8		
n	137	140
Mean (SD)	-0.3609 (12.2629)	4.0000 (12.1005)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	137	140
LS Mean (SE)	0.5122 (0.8336)	3.5958 (0.8269)
95% CI of LS Mean	(-1.1289, 2.1532)	(1.9679, 5.2237)
P-value within Treatment	0.5394	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0836 (1.0953, 5.0719)
P-value vs Placebo	-	0.0026
Hedge's G (SD)		0.3147 (0.1206)
Hedge's 95% CI		0.0773, 0.5521
Hedge's p-value		0.0095

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Respiration

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	66.1364 (16.5580)	66.3994 (16.5495)
Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	62.2375 (19.3924)	76.1530 (18.0464)
Absolute Change at Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	-3.9959 (17.1481)	9.7537 (17.8016)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	109	106
LS Mean (SE)	-2.4353 (1.2650)	10.0309 (1.2822)
95% CI of LS Mean	(-4.9289, 0.0583)	(7.5033, 12.5586)
P-value within Treatment	0.0556	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.4662 (9.4203, 15.5122)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9408 (0.1433)
Hedge's 95% CI		0.6583, 1.2233
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Physical

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	66.2374 (23.1052)	69.1000 (22.6894)
Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	59.9516 (27.1873)	73.4277 (24.6366)
Absolute Change at Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	-6.2819 (18.9500)	4.3276 (19.5133)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	109	106
LS Mean (SE)	-4.6714 (1.4145)	4.4327 (1.4345)
95% CI of LS Mean	(-7.4598, -1.8831)	(1.6048, 7.2606)
P-value within Treatment	0.0011	0.0023
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.1041 (5.5653, 12.6430)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6143 (0.1391)
Hedge's 95% CI		0.3400, 0.8885
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Vitality

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	107	105
Mean (SD)	58.2555 (18.8956)	61.9048 (16.8601)
Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	51.2579 (21.8155)	65.0794 (19.3751)
Absolute Change at Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	-6.6824 (19.7008)	3.1746 (19.9619)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	106	105
LS Mean (SE)	-4.6759 (1.3574)	5.2383 (1.3644)
95% CI of LS Mean	(-7.3521, -1.9997)	(2.5484, 7.9283)
P-value within Treatment	0.0007	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.9142 (6.5085, 13.3198)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7067 (0.1414)
Hedge's 95% CI		0.4279, 0.9855
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Emotion

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	78.4015 (16.9769)	81.8475 (15.9165)
Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	77.8440 (17.8659)	83.0975 (15.8522)
Absolute Change at Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	-0.4817 (12.8422)	1.2500 (10.6317)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	109	106
LS Mean (SE)	-1.1699 (0.8816)	2.0741 (0.8925)
95% CI of LS Mean	(-2.9078, 0.5681)	(0.3147, 3.8335)
P-value within Treatment	0.1860	0.0211
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.2440 (1.1917, 5.2962)
P-value vs Placebo	-	0.0023
Hedge's G (SD)		0.3515 (0.1370)
Hedge's 95% CI		0.0815, 0.6215
Hedge's p-value		0.0110

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Body

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	81.7172 (20.0004)	82.2851 (18.3235)
Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	81.1111 (20.6119)	85.9539 (17.7713)
Absolute Change at Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	-0.6061 (12.8450)	3.6688 (13.7776)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	106
LS Mean (SE)	-0.6941 (0.9690)	2.2326 (0.9844)
95% CI of LS Mean	(-2.6043, 1.2162)	(0.2920, 4.1731)
P-value within Treatment	0.4746	0.0243
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9266 (0.7552, 5.0980)
P-value vs Placebo	-	0.0088
Hedge's G (SD)		0.2873 (0.1363)
Hedge's 95% CI		0.0186, 0.5561
Hedge's p-value		0.0362

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Eat

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	92.8283 (12.9984)	92.8721 (14.8033)
Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	90.3160 (17.1134)	93.5010 (13.5318)
Absolute Change at Week 8		
n	109	106
Mean (SD)	-2.4465 (12.8618)	0.6289 (12.1552)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	109	106
LS Mean (SE)	-2.0034 (0.9212)	0.0982 (0.9348)
95% CI of LS Mean	(-3.8192, -0.1875)	(-1.7446, 1.9409)
P-value within Treatment	0.0308	0.9165
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1015 (-0.2947, 4.4978)
P-value vs Placebo	-	0.0850
Hedge's G (SD)		0.2177 (0.1363)
Hedge's 95% CI		-0.0511, 0.4864
Hedge's p-value		0.1119

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	60.7071 (22.3075)	63.2075 (21.3789)
Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	57.9293 (23.8266)	65.9329 (22.8622)
Absolute Change at Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	-2.7778 (14.9138)	2.7254 (13.9548)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	106
LS Mean (SE)	-1.6044 (1.0923)	2.2260 (1.1088)
95% CI of LS Mean	(-3.7576, 0.5488)	(0.0402, 4.4118)
P-value within Treatment	0.1434	0.0460
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.8304 (1.3576, 6.3033)
P-value vs Placebo	-	0.0028
Hedge's G (SD)		0.3338 (0.1366)
Hedge's 95% CI		0.0645, 0.6030
Hedge's p-value		0.0153

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Health perception

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	107	105
Mean (SD)	60.7477 (21.2753)	64.9735 (19.9585)
Week 8		
n	107	105
Mean (SD)	56.1786 (22.0555)	70.0529 (20.2738)
Absolute Change at Week 8		
n	107	105
Mean (SD)	-4.5691 (15.4860)	5.0794 (16.1625)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	107	105
LS Mean (SE)	-4.5183 (1.1739)	5.8046 (1.1836)
95% CI of LS Mean	(-6.8325, -2.2041)	(3.4711, 8.1380)
P-value within Treatment	0.0002	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.3229 (7.6169, 13.0289)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8476 (0.1429)
Hedge's 95% CI		0.5658, 1.1294
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Weight

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	107	105
Mean (SD)	86.6044 (21.8916)	86.6667 (23.8406)
Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	86.1635 (24.2857)	92.0635 (16.3586)
Absolute Change at Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	-0.3145 (19.7847)	5.3968 (20.7363)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	106	105
LS Mean (SE)	0.2294 (1.4608)	4.9772 (1.4695)
95% CI of LS Mean	(-2.6505, 3.1093)	(2.0800, 7.8744)
P-value within Treatment	0.8754	0.0008
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.7479 (0.8901, 8.6056)
P-value vs Placebo	-	0.0162
Hedge's G (SD)		0.3144 (0.1380)
Hedge's 95% CI		0.0422, 0.5865
Hedge's p-value		0.0238

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Digestion

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	83.6364 (16.4673)	85.1153 (16.3649)
Week 8		
n	109	105
Mean (SD)	85.2192 (16.0770)	83.5979 (17.4390)
Absolute Change at Week 8		
n	109	105
Mean (SD)	1.4271 (11.3252)	-1.4815 (14.5416)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	109	106
LS Mean (SE)	0.7179 (0.9727)	-0.4978 (0.9873)
95% CI of LS Mean	(-1.1995, 2.6354)	(-2.4440, 1.4485)
P-value within Treatment	0.4613	0.6147
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.2157 (-3.8343, 1.4029)
P-value vs Placebo	-	0.3603
Hedge's G (SD)		-0.1192 (0.1361)
Hedge's 95% CI		-0.3874, 0.1489
Hedge's p-value		0.3818

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Role

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	107	105
Mean (SD)	80.7892 (17.1026)	83.4921 (15.1550)
Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	76.1792 (21.0956)	84.6825 (17.1065)
Absolute Change at Week 8		
n	106	105
Mean (SD)	-4.6384 (16.4301)	1.1905 (14.8186)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	106	105
LS Mean (SE)	-3.1514 (1.2414)	0.8045 (1.2457)
95% CI of LS Mean	(-5.5988, -0.7041)	(-1.6513, 3.2604)
P-value within Treatment	0.0119	0.5191
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.9560 (1.0397, 6.8723)
P-value vs Placebo	-	0.0083
Hedge's G (SD)		0.3086 (0.1380)
Hedge's 95% CI		0.0365, 0.5807
Hedge's p-value		0.0264

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-5 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Social

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	110	106
Mean (SD)	64.8442 (18.4647)	69.2228 (17.1480)
Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	63.8247 (20.0944)	72.8137 (17.8682)
Absolute Change at Week 8		
n	110	106
Mean (SD)	-1.0195 (11.4877)	3.5909 (12.9223)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	106
LS Mean (SE)	0.2661 (0.9148)	2.6745 (0.9307)
95% CI of LS Mean	(-1.5371, 2.0694)	(0.8399, 4.5090)
P-value within Treatment	0.7714	0.0045
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4083 (0.1846, 4.6320)
P-value vs Placebo	-	0.0341
Hedge's G (SD)		0.2503 (0.1362)
Hedge's 95% CI		-0.0181, 0.5187
Hedge's p-value		0.0674

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Respiration

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	74.3791 (20.6268)	71.6667 (18.9185)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	76.2222 (17.5696)	81.6162 (13.5714)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	1.2444 (17.2358)	9.9495 (14.7925)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	2.2992 (1.5624)	9.5055 (1.5034)
95% CI of LS Mean	(-0.7999, 5.3983)	(6.5236, 12.4874)
P-value within Treatment	0.1442	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.2063 (2.9979, 11.4147)
P-value vs Placebo	-	0.0011
Hedge's G (SD)		0.6414 (0.1980)
Hedge's 95% CI		0.2489, 1.0340
Hedge's p-value		0.0016

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Physical

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	78.7854 (20.5087)	81.3817 (19.3204)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	78.6667 (20.7676)	82.5505 (22.6691)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	0.0556 (13.6659)	1.1688 (15.9408)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	0.7220 (1.5970)	2.6609 (1.5372)
95% CI of LS Mean	(-2.4456, 3.8896)	(-0.3880, 5.7098)
P-value within Treatment	0.6522	0.0865
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9389 (-2.1294, 6.0072)
P-value vs Placebo	-	0.3416
Hedge's G (SD)		0.1688 (0.1933)
Hedge's 95% CI		-0.2146, 0.5522
Hedge's p-value		0.3846

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Vitality

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	49	50
Mean (SD)	61.3946 (22.0278)	57.6667 (19.2578)
Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	62.3264 (21.6755)	63.5000 (21.2886)
Absolute Change at Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	1.0417 (15.9995)	5.8333 (17.9166)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	49	50
LS Mean (SE)	1.8308 (1.8952)	5.9546 (1.8799)
95% CI of LS Mean	(-1.9320, 5.5936)	(2.2220, 9.6873)
P-value within Treatment	0.3365	0.0021
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.1238 (0.1373, 8.1104)
P-value vs Placebo	-	0.0430
Hedge's G (SD)		0.3081 (0.2007)
Hedge's 95% CI		-0.0901, 0.7064
Hedge's p-value		0.1279

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Emotion

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	84.1830 (12.6683)	82.3030 (15.6593)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	84.0667 (13.5124)	83.2944 (16.7173)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	-0.3333 (10.8183)	0.9913 (10.8568)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	-0.0541 (1.2219)	1.2176 (1.1810)
95% CI of LS Mean	(-2.4776, 2.3695)	(-1.1249, 3.5601)
P-value within Treatment	0.9648	0.3050
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.2716 (-1.7697, 4.3129)
P-value vs Placebo	-	0.4054
Hedge's G (SD)		0.1444 (0.1932)
Hedge's 95% CI		-0.2388, 0.5276
Hedge's p-value		0.4566

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Body

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	89.3246 (11.3226)	84.0404 (15.2353)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	89.5556 (13.3579)	89.0909 (14.5801)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	0.2222 (12.1902)	5.0505 (10.8652)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	1.5414 (1.2154)	1.7660 (1.1831)
95% CI of LS Mean	(-0.8694, 3.9522)	(-0.5810, 4.1129)
P-value within Treatment	0.2076	0.1386
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.2246 (-2.4322, 2.8814)
P-value vs Placebo	-	0.8652
Hedge's G (SD)		0.0255 (0.1930)
Hedge's 95% CI		-0.3572, 0.4083
Hedge's p-value		0.8950

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Eat

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	94.5534 (12.8376)	93.3333 (13.9566)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	91.1111 (17.8174)	90.3030 (18.0248)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	-3.5556 (13.9177)	-3.0303 (16.0666)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	-2.3369 (1.5115)	-2.4311 (1.4611)
95% CI of LS Mean	(-5.3349, 0.6611)	(-5.3293, 0.4671)
P-value within Treatment	0.1252	0.0992
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.0942 (-3.7800, 3.5915)
P-value vs Placebo	-	0.9594
Hedge's G (SD)		-0.0086 (0.1930)
Hedge's 95% CI		-0.3914, 0.3741
Hedge's p-value		0.9643

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	67.1024 (20.1183)	65.4545 (22.6979)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	69.3333 (21.3620)	69.8990 (23.9716)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	2.2222 (15.3895)	4.4444 (18.5924)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	2.5407 (1.6849)	3.0702 (1.6379)
95% CI of LS Mean	(-0.8013, 5.8827)	(-0.1789, 6.3193)
P-value within Treatment	0.1347	0.0637
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.5295 (-3.0679, 4.1269)
P-value vs Placebo	-	0.7680
Hedge's G (SD)		0.0435 (0.1930)
Hedge's 95% CI		-0.3393, 0.4262
Hedge's p-value		0.8222

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Health perception

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	49	50
Mean (SD)	70.7483 (20.1197)	68.0000 (21.8379)
Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	71.2963 (20.4793)	74.6667 (21.6526)
Absolute Change at Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	0.4630 (13.7443)	6.6667 (12.6984)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	49	50
LS Mean (SE)	0.7169 (1.6408)	6.9348 (1.6249)
95% CI of LS Mean	(-2.5404, 3.9742)	(3.7091, 10.1606)
P-value within Treatment	0.6632	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.2179 (2.1165, 10.3194)
P-value vs Placebo	-	0.0038
Hedge's G (SD)		0.5371 (0.2031)
Hedge's 95% CI		0.1340, 0.9401
Hedge's p-value		0.0095

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Weight

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	49	50
Mean (SD)	90.4762 (21.5166)	88.0000 (26.7346)
Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	89.5833 (21.9135)	89.3333 (23.7523)
Absolute Change at Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	-0.6944 (14.5696)	1.3333 (23.2896)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	49	50
LS Mean (SE)	0.5082 (1.9606)	2.5058 (1.9362)
95% CI of LS Mean	(-3.3840, 4.4004)	(-1.3380, 6.3495)
P-value within Treatment	0.7960	0.1987
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9975 (-3.8651, 7.8601)
P-value vs Placebo	-	0.4984
Hedge's G (SD)		0.1446 (0.1997)
Hedge's 95% CI		-0.2518, 0.5410
Hedge's p-value		0.4708

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Digestion

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	83.4423 (18.6419)	82.4242 (16.7952)
Week 8		
n	49	55
Mean (SD)	87.5283 (17.2181)	83.2323 (23.5093)
Absolute Change at Week 8		
n	49	55
Mean (SD)	3.6281 (13.8681)	0.8081 (13.9983)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	4.3790 (1.6794)	-0.5986 (1.6202)
95% CI of LS Mean	(1.0479, 7.7101)	(-3.8123, 2.6151)
P-value within Treatment	0.0105	0.7125
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-4.9777 (-9.1396, -0.8157)
P-value vs Placebo	-	0.0199
Hedge's G (SD)		-0.4116 (0.1951)
Hedge's 95% CI		-0.7984, -0.0248
Hedge's p-value		0.0372

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Role

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	49	50
Mean (SD)	87.7551 (13.0772)	84.8333 (19.3202)
Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	86.4583 (13.1621)	83.8333 (20.4409)
Absolute Change at Week 8		
n	48	50
Mean (SD)	-1.9097 (10.3485)	-1.0000 (13.3248)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	49	50
LS Mean (SE)	-1.2658 (1.3788)	-0.3603 (1.3622)
95% CI of LS Mean	(-4.0030, 1.4714)	(-3.0645, 2.3439)
P-value within Treatment	0.3609	0.7920
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.9055 (-3.1657, 4.9768)
P-value vs Placebo	-	0.6577
Hedge's G (SD)		0.0932 (0.1996)
Hedge's 95% CI		-0.3029, 0.4893
Hedge's p-value		0.6416

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-6 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Social

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	51	55
Mean (SD)	72.9692 (16.8668)	71.2987 (18.6646)
Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	73.7302 (15.9096)	74.9784 (17.4234)
Absolute Change at Week 8		
n	50	55
Mean (SD)	0.8571 (12.5578)	3.6797 (11.6195)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	51	55
LS Mean (SE)	0.7105 (1.3244)	3.7909 (1.2813)
95% CI of LS Mean	(-1.9164, 3.3373)	(1.2493, 6.3325)
P-value within Treatment	0.5928	0.0038
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0804 (0.0132, 6.1477)
P-value vs Placebo	-	0.0491
Hedge's G (SD)		0.3226 (0.1943)
Hedge's 95% CI		-0.0627, 0.7078
Hedge's p-value		0.0998

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Respiration

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	60.7407 (12.8529)	55.5556 (13.1468)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	54.0741 (21.9695)	64.9306 (24.7389)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-6.6667 (22.6351)	9.3750 (24.5720)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-1.5546 (4.4036)	12.8599 (4.2123)
95% CI of LS Mean	(-10.5929, 7.4837)	(4.2086, 21.5111)
P-value within Treatment	0.7268	0.0051
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.4145 (3.4628, 25.3661)
P-value vs Placebo	-	0.0149
Hedge's G (SD)		0.8283 (0.3655)
Hedge's 95% CI		0.0808, 1.5758
Hedge's p-value		0.0311

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Physical

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	54.4444 (21.1562)	56.2500 (21.7307)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	51.6667 (26.7168)	67.7083 (26.8527)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-2.7778 (24.3806)	11.4583 (23.3482)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	3.6631 (4.4903)	12.0396 (4.2852)
95% CI of LS Mean	(-5.5508, 12.8771)	(3.2467, 20.8325)
P-value within Treatment	0.4218	0.0091
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.3765 (-5.2630, 22.0160)
P-value vs Placebo	-	0.2090
Hedge's G (SD)		0.4726 (0.3551)
Hedge's 95% CI		-0.2537, 1.1989
Hedge's p-value		0.1936

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Vitality

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	58.3333 (16.0604)	56.7708 (18.3128)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	51.1111 (19.3820)	64.5833 (19.6025)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-7.2222 (23.7519)	7.8125 (24.0502)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-3.8771 (3.8000)	11.3709 (3.6267)
95% CI of LS Mean	(-11.6764, 3.9222)	(3.9239, 18.8179)
P-value within Treatment	0.3167	0.0042
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.2480 (5.7851, 24.7109)
P-value vs Placebo	-	0.0041
Hedge's G (SD)		1.0165 (0.3731)
Hedge's 95% CI		0.2535, 1.7795
Hedge's p-value		0.0108

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Emotion

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	83.1111 (13.5381)	80.0000 (18.0534)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	82.6667 (15.8965)	84.5833 (11.3448)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-0.4444 (13.4440)	4.5833 (11.3448)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-0.1997 (2.4379)	4.6703 (2.3317)
95% CI of LS Mean	(-5.2043, 4.8050)	(-0.1194, 9.4600)
P-value within Treatment	0.9353	0.0556
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.8700 (-1.0704, 10.8104)
P-value vs Placebo	-	0.0988
Hedge's G (SD)		0.5055 (0.3559)
Hedge's 95% CI		-0.2223, 1.2333
Hedge's p-value		0.1661

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Body

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	86.6667 (15.8253)	78.4722 (20.4753)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	83.7037 (20.5166)	81.9444 (18.9758)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-2.9630 (12.9213)	3.4722 (18.4675)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-1.8992 (3.1152)	1.8005 (2.9420)
95% CI of LS Mean	(-8.2912, 4.4929)	(-4.2361, 7.8371)
P-value within Treatment	0.5472	0.5457
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.6996 (-4.5441, 11.9433)
P-value vs Placebo	-	0.3581
Hedge's G (SD)		0.3025 (0.3521)
Hedge's 95% CI		-0.4177, 1.0226
Hedge's p-value		0.3974

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Eat

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	91.8519 (12.2198)	81.9444 (23.9598)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	85.1852 (21.6867)	84.7222 (15.1127)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-6.6667 (13.1468)	2.7778 (21.6595)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-0.5907 (3.4201)	0.0628 (3.2622)
95% CI of LS Mean	(-7.6088, 6.4274)	(-6.6350, 6.7607)
P-value within Treatment	0.8642	0.9848
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.6536 (-10.6967, 12.0038)
P-value vs Placebo	-	0.9050
Hedge's G (SD)		0.0484 (0.3501)
Hedge's 95% CI		-0.6676, 0.7644
Hedge's p-value		0.8909

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	60.0000 (24.0517)	60.4167 (20.6753)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	57.7778 (25.9561)	59.7222 (21.8016)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-2.2222 (9.5766)	-0.6944 (13.1273)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	0.1337 (3.0231)	1.1636 (2.9081)
95% CI of LS Mean	(-6.0767, 6.3442)	(-4.8183, 7.1455)
P-value within Treatment	0.9650	0.6924
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.0299 (-5.5455, 7.6052)
P-value vs Placebo	-	0.7358
Hedge's G (SD)		0.0860 (0.3502)
Hedge's 95% CI		-0.6303, 0.8022
Hedge's p-value		0.8078

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Health perception

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	62.2222 (16.6931)	65.2778 (17.6267)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	55.5556 (18.7812)	67.3611 (20.0693)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-6.6667 (12.4580)	2.0833 (17.7865)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-5.7892 (3.1336)	4.9335 (2.9967)
95% CI of LS Mean	(-12.2259, 0.6475)	(-1.2309, 11.0979)
P-value within Treatment	0.0759	0.1119
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.7227 (3.5803, 17.8651)
P-value vs Placebo	-	0.0077
Hedge's G (SD)		0.8660 (0.3669)
Hedge's 95% CI		0.1156, 1.6164
Hedge's p-value		0.0252

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Weight

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	75.5556 (34.4265)	70.8333 (38.2487)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	75.5556 (29.4572)	87.5000 (20.6380)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-0.0000 (17.8174)	16.6667 (32.2031)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	2.1102 (4.3146)	17.2024 (4.1359)
95% CI of LS Mean	(-6.7430, 10.9634)	(8.7161, 25.6887)
P-value within Treatment	0.6287	0.0003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.0922 (2.3895, 27.7949)
P-value vs Placebo	-	0.0221
Hedge's G (SD)		0.8842 (0.3676)
Hedge's 95% CI		0.1323, 1.6360
Hedge's p-value		0.0228

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Digestion

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	87.4074 (14.4668)	88.8889 (19.8762)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	90.3704 (13.1915)	88.8889 (18.5924)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	2.9630 (12.9213)	-0.0000 (16.2288)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	1.0022 (3.2651)	-0.7185 (3.1138)
95% CI of LS Mean	(-5.7010, 7.7054)	(-7.1158, 5.6789)
P-value within Treatment	0.7613	0.8193
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.7207 (-9.3403, 5.8990)
P-value vs Placebo	-	0.6318
Hedge's G (SD)		-0.1336 (0.3504)
Hedge's 95% CI		-0.8503, 0.5832
Hedge's p-value		0.7059

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Role

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	83.3333 (16.9617)	82.8125 (11.9678)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	76.6667 (22.3163)	79.6875 (20.4053)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-6.6667 (17.5933)	-3.1250 (19.9246)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-4.3035 (3.6532)	-1.7394 (3.6300)
95% CI of LS Mean	(-11.8900, 3.2830)	(-9.2874, 5.8086)
P-value within Treatment	0.2517	0.6368
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.5642 (-0.8188, 5.9471)
P-value vs Placebo	-	0.1169
Hedge's G (SD)		0.1741 (0.3507)
Hedge's 95% CI		-0.5432, 0.8914
Hedge's p-value		0.6233

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-7 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Social

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	66.0741 (17.2893)	68.8889 (18.2123)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	65.5556 (20.3800)	70.4861 (19.7431)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-0.5185 (10.6893)	1.5972 (16.0142)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	2.6041 (2.4481)	-0.8226 (2.3384)
95% CI of LS Mean	(-2.4205, 7.6287)	(-5.6242, 3.9789)
P-value within Treatment	0.2969	0.7278
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.4267 (-9.3151, 2.4616)
P-value vs Placebo	-	0.2311
Hedge's G (SD)		-0.3545 (0.3529)
Hedge's 95% CI		-1.0762, 0.3673
Hedge's p-value		0.3235

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Respiration

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	69.5700 (18.5977)	69.5939 (17.4120)
Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	67.9437 (19.2652)	79.4636 (15.1379)
Absolute Change at Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	-1.8981 (16.6776)	9.8697 (15.8183)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	145
LS Mean (SE)	-1.0037 (1.0351)	9.6732 (1.0355)
95% CI of LS Mean	(-3.0410, 1.0336)	(7.6351, 11.7112)
P-value within Treatment	0.3330	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.6768 (8.0615, 13.2922)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8542 (0.1224)
Hedge's 95% CI		0.6133, 1.0951
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Physical

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	71.8322 (22.6408)	75.1765 (21.6392)
Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	67.3129 (26.3978)	77.5192 (23.9054)
Absolute Change at Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	-4.4464 (16.9226)	2.3426 (17.6166)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	145
LS Mean (SE)	-3.2131 (1.1287)	2.8440 (1.1287)
95% CI of LS Mean	(-5.4346, -0.9915)	(0.6224, 5.0657)
P-value within Treatment	0.0047	0.0123
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.0571 (3.2771, 8.8372)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.4445 (0.1186)
Hedge's 95% CI		0.2111, 0.6779
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Vitality

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	141	139
Mean (SD)	59.3381 (20.3266)	60.9712 (17.6645)
Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	55.0959 (22.6227)	64.5683 (20.0667)
Absolute Change at Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	-3.9568 (18.3983)	3.5971 (18.7430)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	140	139
LS Mean (SE)	-2.3395 (1.1652)	4.6030 (1.1695)
95% CI of LS Mean	(-4.6333, -0.0457)	(2.3006, 6.9054)
P-value within Treatment	0.0456	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.9425 (4.1424, 9.7426)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5022 (0.1213)
Hedge's 95% CI		0.2634, 0.7409
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Emotion

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	79.9372 (16.1676)	82.2241 (15.5655)
Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	79.5023 (16.9476)	83.0082 (16.5647)
Absolute Change at Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	-0.4340 (12.1231)	0.7841 (10.5729)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	145
LS Mean (SE)	-0.8356 (0.7454)	1.4027 (0.7453)
95% CI of LS Mean	(-2.3028, 0.6317)	(-0.0642, 2.8695)
P-value within Treatment	0.2633	0.0608
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.2382 (0.4553, 4.0211)
P-value vs Placebo	-	0.0143
Hedge's G (SD)		0.2487 (0.1176)
Hedge's 95% CI		0.0173, 0.4802
Hedge's p-value		0.0353

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Body

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	83.8661 (18.2729)	83.3716 (16.9282)
Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	83.7548 (18.9315)	87.5862 (16.4858)
Absolute Change at Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	-0.0766 (12.5937)	4.2146 (12.1483)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	146	145
LS Mean (SE)	0.3335 (0.7803)	1.9638 (0.7824)
95% CI of LS Mean	(-1.2024, 1.8695)	(0.4239, 3.5037)
P-value within Treatment	0.6694	0.0126
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.6302 (0.0228, 3.2377)
P-value vs Placebo	-	0.0469
Hedge's G (SD)		0.1725 (0.1172)
Hedge's 95% CI		-0.0581, 0.4031
Hedge's p-value		0.1419

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Eat

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	93.5312 (13.0335)	94.2529 (12.5669)
Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	91.1265 (16.7547)	93.2567 (15.0614)
Absolute Change at Week 8		
n	144	145
Mean (SD)	-2.3920 (13.1510)	-0.9962 (12.5542)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	145
LS Mean (SE)	-1.9301 (0.7911)	-1.3352 (0.7915)
95% CI of LS Mean	(-3.4872, -0.3730)	(-2.8931, 0.2226)
P-value within Treatment	0.0153	0.0927
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.5949 (-1.2992, 2.4890)
P-value vs Placebo	-	0.5359
Hedge's G (SD)		0.0623 (0.1172)
Hedge's 95% CI		-0.1683, 0.2929
Hedge's p-value		0.5955

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	63.0137 (21.6048)	64.3678 (21.9465)
Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	61.8774 (23.4300)	68.1226 (23.3236)
Absolute Change at Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	-1.1111 (15.6807)	3.7548 (15.8882)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	146	145
LS Mean (SE)	-0.2342 (0.9685)	2.6527 (0.9716)
95% CI of LS Mean	(-2.1406, 1.6721)	(0.7403, 4.5650)
P-value within Treatment	0.8091	0.0067
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.8869 (0.7801, 4.9938)
P-value vs Placebo	-	0.0076
Hedge's G (SD)		0.2461 (0.1174)
Hedge's 95% CI		0.0150, 0.4771
Hedge's p-value		0.0369

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Health perception

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	141	139
Mean (SD)	64.0662 (21.8476)	66.0272 (20.9272)
Week 8		
n	140	139
Mean (SD)	61.4286 (22.9862)	72.0224 (20.8666)
Absolute Change at Week 8		
n	140	139
Mean (SD)	-2.6190 (15.3481)	5.9952 (14.7906)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	139
LS Mean (SE)	-2.6093 (1.0237)	6.3099 (1.0302)
95% CI of LS Mean	(-4.6244, -0.5941)	(4.2820, 8.3379)
P-value within Treatment	0.0113	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.9192 (6.5116, 11.3268)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7321 (0.1232)
Hedge's 95% CI		0.4897, 0.9745
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Weight

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	141	139
Mean (SD)	89.1253 (19.7188)	88.9688 (22.1212)
Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	88.4892 (22.5979)	91.6067 (18.8620)
Absolute Change at Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	-0.4796 (18.3829)	2.6379 (19.6854)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	140	139
LS Mean (SE)	0.4772 (1.2015)	2.4368 (1.2061)
95% CI of LS Mean	(-1.8881, 2.8425)	(0.0625, 4.8112)
P-value within Treatment	0.6916	0.0443
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9597 (-1.1723, 5.0917)
P-value vs Placebo	-	0.2185
Hedge's G (SD)		0.1375 (0.1196)
Hedge's 95% CI		-0.0979, 0.3728
Hedge's p-value		0.2512

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Digestion

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	83.1811 (17.3726)	83.6782 (16.0938)
Week 8		
n	143	144
Mean (SD)	85.4701 (16.6917)	82.8704 (19.7487)
Absolute Change at Week 8		
n	143	144
Mean (SD)	2.0202 (12.1313)	-0.7716 (14.1923)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	145	145
LS Mean (SE)	1.9289 (0.8884)	-0.6887 (0.8888)
95% CI of LS Mean	(0.1803, 3.6775)	(-2.4380, 1.0607)
P-value within Treatment	0.0307	0.4391
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-2.6176 (-4.9380, -0.2971)
P-value vs Placebo	-	0.0272
Hedge's G (SD)		-0.2440 (0.1176)
Hedge's 95% CI		-0.4754, -0.0126
Hedge's p-value		0.0389

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Role

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	141	139
Mean (SD)	82.9393 (16.2161)	84.0528 (17.0394)
Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	79.6763 (19.2741)	84.9520 (17.9146)
Absolute Change at Week 8		
n	139	139
Mean (SD)	-3.4772 (14.5345)	0.8993 (13.5968)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	140	139
LS Mean (SE)	-2.6360 (0.9868)	1.0990 (0.9900)
95% CI of LS Mean	(-4.5786, -0.6933)	(-0.8500, 3.0480)
P-value within Treatment	0.0080	0.2679
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.7349 (1.2467, 6.2232)
P-value vs Placebo	-	0.0035
Hedge's G (SD)		0.3191 (0.1202)
Hedge's 95% CI		0.0825, 0.5556
Hedge's p-value		0.0084

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-8 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Social

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	146	145
Mean (SD)	67.5560 (18.4714)	70.0471 (17.6480)
Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	67.0613 (19.3546)	73.8916 (17.4945)
Absolute Change at Week 8		
n	145	145
Mean (SD)	-0.4242 (11.9701)	3.8446 (12.0487)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	146	145
LS Mean (SE)	0.1382 (0.7899)	3.5525 (0.7928)
95% CI of LS Mean	(-1.4164, 1.6929)	(1.9920, 5.1129)
P-value within Treatment	0.8612	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.4142 (1.5613, 5.2672)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.3568 (0.1179)
Hedge's 95% CI		0.1248, 0.5888
Hedge's p-value		0.0027

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Respiration

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	69.6907 (16.5389)	67.7485 (15.6312)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	67.3380 (18.9177)	75.2632 (17.2098)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-2.6157 (18.4716)	7.5146 (15.4972)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-1.1027 (1.3112)	8.3229 (1.3255)
95% CI of LS Mean	(-3.6892, 1.4837)	(5.7082, 10.9376)
P-value within Treatment	0.4014	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.4256 (6.1163, 12.7349)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7269 (0.1485)
Hedge's 95% CI		0.4340, 1.0198
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Physical

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	71.9788 (22.4257)	73.8596 (21.7310)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	67.3900 (26.3068)	76.5497 (24.5693)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-4.4271 (17.6895)	2.6901 (16.2702)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-3.1511 (1.4420)	3.5438 (1.4569)
95% CI of LS Mean	(-5.9957, -0.3064)	(0.6699, 6.4178)
P-value within Treatment	0.0301	0.0159
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6949 (2.9668, 10.4230)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.4696 (0.1458)
Hedge's 95% CI		0.1821, 0.7571
Hedge's p-value		0.0015

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Vitality

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	93	92
Mean (SD)	60.3943 (19.9129)	59.7826 (17.8435)
Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	55.1630 (21.2133)	62.5000 (19.3176)
Absolute Change at Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	-5.1630 (18.8919)	2.7174 (20.0011)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	93	92
LS Mean (SE)	-3.3299 (1.3994)	4.3858 (1.4079)
95% CI of LS Mean	(-6.0910, -0.5687)	(1.6078, 7.1637)
P-value within Treatment	0.0184	0.0021
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.7156 (4.0937, 11.3376)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5692 (0.1494)
Hedge's 95% CI		0.2744, 0.8640
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Emotion

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	80.0172 (16.0606)	81.6140 (16.4426)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	80.2344 (16.7932)	82.9599 (16.8957)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	0.1476 (12.0464)	1.3459 (10.9195)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-0.8511 (0.9366)	1.6405 (0.9456)
95% CI of LS Mean	(-2.6987, 0.9964)	(-0.2248, 3.5058)
P-value within Treatment	0.3646	0.0844
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4916 (0.2765, 4.7067)
P-value vs Placebo	-	0.0279
Hedge's G (SD)		0.2692 (0.1444)
Hedge's 95% CI		-0.0157, 0.5541
Hedge's p-value		0.0639

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Body

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	84.3070 (18.1268)	81.9883 (18.1332)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	83.1019 (19.6777)	87.1345 (17.3285)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-1.1574 (12.5376)	5.1462 (13.9241)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-0.0336 (1.0056)	3.2381 (1.0150)
95% CI of LS Mean	(-2.0172, 1.9501)	(1.2358, 5.2403)
P-value within Treatment	0.9734	0.0017
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.2717 (0.7985, 5.7448)
P-value vs Placebo	-	0.0100
Hedge's G (SD)		0.3292 (0.1448)
Hedge's 95% CI		0.0437, 0.6147
Hedge's p-value		0.0241

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Eat

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	92.4399 (14.0313)	92.2807 (15.0364)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	90.6250 (17.6109)	92.7485 (15.2700)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-1.8519 (11.9199)	0.4678 (12.8555)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-2.0335 (0.9955)	0.7011 (1.0058)
95% CI of LS Mean	(-3.9973, -0.0697)	(-1.2830, 2.6851)
P-value within Treatment	0.0425	0.4866
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7345 (0.3210, 5.1481)
P-value vs Placebo	-	0.0269
Hedge's G (SD)		0.2778 (0.1445)
Hedge's 95% CI		-0.0072, 0.5628
Hedge's p-value		0.0560

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	63.1157 (20.0659)	63.2749 (21.3833)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	61.4583 (22.5677)	66.4327 (22.3976)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-1.6204 (14.5077)	3.1579 (14.5561)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	0.0359 (1.1456)	2.1335 (1.1554)
95% CI of LS Mean	(-2.2240, 2.2958)	(-0.1458, 4.4127)
P-value within Treatment	0.9750	0.0664
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0976 (-0.3525, 4.5477)
P-value vs Placebo	-	0.0922
Hedge's G (SD)		0.1854 (0.1441)
Hedge's 95% CI		-0.0989, 0.4696
Hedge's p-value		0.1999

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Health perception

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	93	92
Mean (SD)	64.7551 (20.3712)	63.8889 (21.1990)
Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	61.9565 (20.6550)	69.9275 (21.8862)
Absolute Change at Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	-2.7778 (12.9309)	6.0386 (15.5759)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	93	92
LS Mean (SE)	-3.8119 (1.1711)	5.9622 (1.1772)
95% CI of LS Mean	(-6.1226, -1.5012)	(3.6395, 8.2850)
P-value within Treatment	0.0014	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.7741 (7.0879, 12.4603)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8620 (0.1531)
Hedge's 95% CI		0.5599, 1.1642
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Weight

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	93	92
Mean (SD)	87.0968 (21.9971)	84.7826 (26.8005)
Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	84.7826 (26.3410)	90.5797 (19.3459)
Absolute Change at Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	-2.1739 (19.6454)	5.7971 (22.9714)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	93	92
LS Mean (SE)	-0.3833 (1.5693)	6.4005 (1.5786)
95% CI of LS Mean	(-3.4798, 2.7131)	(3.2856, 9.5154)
P-value within Treatment	0.8073	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.7838 (2.3596, 11.2079)
P-value vs Placebo	-	0.0029
Hedge's G (SD)		0.4463 (0.1483)
Hedge's 95% CI		0.1538, 0.7388
Hedge's p-value		0.0030

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Digestion

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	84.3070 (17.5501)	83.5088 (16.9877)
Week 8		
n	96	94
Mean (SD)	85.3009 (17.0992)	82.7423 (19.1147)
Absolute Change at Week 8		
n	96	94
Mean (SD)	0.8102 (12.1977)	-0.7092 (13.5161)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	0.5333 (1.0340)	-0.8281 (1.0438)
95% CI of LS Mean	(-1.5064, 2.5730)	(-2.8872, 1.2311)
P-value within Treatment	0.6066	0.4286
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.3614 (-3.7567, 1.0340)
P-value vs Placebo	-	0.2619
Hedge's G (SD)		-0.1332 (0.1439)
Hedge's 95% CI		-0.4171, 0.1507
Hedge's p-value		0.3559

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Role

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	93	92
Mean (SD)	83.7814 (14.4529)	82.6087 (17.7596)
Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	80.9783 (18.7085)	83.6957 (20.2213)
Absolute Change at Week 8		
n	92	92
Mean (SD)	-3.0797 (14.8104)	1.0870 (15.9755)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	93	92
LS Mean (SE)	-2.2847 (1.3869)	1.5023 (1.3960)
95% CI of LS Mean	(-5.0212, 0.4519)	(-1.2523, 4.2569)
P-value within Treatment	0.1012	0.2833
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.7870 (0.3631, 7.2108)
P-value vs Placebo	-	0.0305
Hedge's G (SD)		0.2818 (0.1472)
Hedge's 95% CI		-0.0086, 0.5722
Hedge's p-value		0.0571

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-9 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Social

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	97	95
Mean (SD)	69.3471 (17.4163)	70.6232 (19.2856)
Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	67.9572 (18.6211)	73.9515 (18.3896)
Absolute Change at Week 8		
n	96	95
Mean (SD)	-1.3021 (11.2775)	3.3283 (12.5664)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	97	95
LS Mean (SE)	-0.0160 (0.9611)	2.1445 (0.9706)
95% CI of LS Mean	(-1.9119, 1.8798)	(0.2299, 4.0592)
P-value within Treatment	0.9867	0.0283
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1606 (-0.0634, 4.3845)
P-value vs Placebo	-	0.0567
Hedge's G (SD)		0.2274 (0.1442)
Hedge's 95% CI		-0.0571, 0.5119
Hedge's p-value		0.1165

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Respiration

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	67.3177 (20.7205)	68.8468 (20.0290)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	65.5644 (21.3746)	81.9865 (15.5024)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-1.9400 (15.4631)	13.1397 (18.0956)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-0.7367 (1.6055)	12.3341 (1.5693)
95% CI of LS Mean	(-3.9140, 2.4407)	(9.2282, 15.4400)
P-value within Treatment	0.6471	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.0708 (8.9916, 17.1500)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0194 (0.1862)
Hedge's 95% CI		0.6509, 1.3879
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Physical

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	67.5347 (23.7933)	72.4838 (23.2743)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	63.4700 (27.4268)	76.5362 (24.0996)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-4.0785 (17.7705)	4.0524 (21.1617)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-2.4520 (1.7078)	4.1957 (1.6779)
95% CI of LS Mean	(-5.8320, 0.9281)	(0.8750, 7.5165)
P-value within Treatment	0.1536	0.0137
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6477 (2.6209, 10.6745)
P-value vs Placebo	-	0.0016
Hedge's G (SD)		0.4861 (0.1777)
Hedge's 95% CI		0.1345, 0.8377
Hedge's p-value		0.0071

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Vitality

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	63	63
Mean (SD)	57.5397 (19.9526)	61.6402 (17.6167)
Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	54.0323 (23.9887)	67.5926 (20.6368)
Absolute Change at Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	-2.9570 (19.0327)	5.9524 (18.2346)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	62	63
LS Mean (SE)	-0.7044 (1.8223)	6.2754 (1.8119)
95% CI of LS Mean	(-4.3125, 2.9036)	(2.6881, 9.8628)
P-value within Treatment	0.6998	0.0007
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.9799 (3.0266, 10.9331)
P-value vs Placebo	-	0.0009
Hedge's G (SD)		0.4829 (0.1804)
Hedge's 95% CI		0.1258, 0.8400
Hedge's p-value		0.0084

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Emotion

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	80.5599 (15.8518)	82.5631 (14.8844)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	79.1402 (16.9961)	83.4596 (15.0052)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-1.3228 (12.4943)	0.8965 (10.3922)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-0.6573 (1.1150)	1.9104 (1.0902)
95% CI of LS Mean	(-2.8639, 1.5494)	(-0.2472, 4.0680)
P-value within Treatment	0.5566	0.0822
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.5677 (-0.1341, 5.2695)
P-value vs Placebo	-	0.0621
Hedge's G (SD)		0.2883 (0.1760)
Hedge's 95% CI		-0.0600, 0.6366
Hedge's p-value		0.1039

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Body

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	83.8542 (18.0284)	84.1751 (16.0792)
Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	84.7222 (18.0903)	86.8687 (16.0613)
Absolute Change at Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	0.8681 (12.7234)	2.6936 (11.0357)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	66
LS Mean (SE)	0.0216 (1.1429)	0.3526 (1.1356)
95% CI of LS Mean	(-2.2416, 2.2848)	(-1.8965, 2.6016)
P-value within Treatment	0.9850	0.7568
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3310 (-1.5167, 2.1786)
P-value vs Placebo	-	0.7188
Hedge's G (SD)		0.0358 (0.1744)
Hedge's 95% CI		-0.3093, 0.3809
Hedge's p-value		0.8376

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Eat

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	94.7917 (11.0170)	94.1077 (13.6737)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	90.4762 (16.9165)	91.9192 (15.2902)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-4.2328 (14.8574)	-2.1886 (14.7431)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-2.5583 (1.2963)	-2.7149 (1.2679)
95% CI of LS Mean	(-5.1239, 0.0072)	(-5.2242, -0.2055)
P-value within Treatment	0.0506	0.0342
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.1565 (-3.4311, 3.1180)
P-value vs Placebo	-	0.9244
Hedge's G (SD)		-0.0151 (0.1751)
Hedge's 95% CI		-0.3616, 0.3314
Hedge's p-value		0.9313

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	62.1528 (24.3045)	64.9832 (22.4976)
Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	61.5451 (25.3006)	68.5185 (24.5440)
Absolute Change at Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	-0.6076 (16.2685)	3.5354 (17.2308)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	66
LS Mean (SE)	-0.8520 (1.5591)	3.1259 (1.5401)
95% CI of LS Mean	(-3.9374, 2.2334)	(0.0781, 6.1738)
P-value within Treatment	0.5857	0.0445
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.9779 (0.4503, 7.5055)
P-value vs Placebo	-	0.0277
Hedge's G (SD)		0.3166 (0.1755)
Hedge's 95% CI		-0.0307, 0.6638
Hedge's p-value		0.0736

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Health perception

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	63	63
Mean (SD)	62.6102 (22.8671)	68.9594 (19.3645)
Week 8		
n	63	63
Mean (SD)	59.2593 (25.3215)	73.8977 (18.9487)
Absolute Change at Week 8		
n	63	63
Mean (SD)	-3.3510 (17.9200)	4.9383 (14.4978)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	63
LS Mean (SE)	-1.3668 (1.6686)	6.5062 (1.6596)
95% CI of LS Mean	(-4.6701, 1.9364)	(3.2208, 9.7915)
P-value within Treatment	0.4143	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.8730 (4.0036, 11.7425)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		0.5925 (0.1810)
Hedge's 95% CI		0.2342, 0.9507
Hedge's p-value		0.0014

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Weight

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	63	63
Mean (SD)	88.8889 (21.5859)	90.4762 (21.1061)
Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	90.8602 (18.2767)	92.0635 (18.6596)
Absolute Change at Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	2.1505 (15.8211)	1.5873 (19.3335)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	62	63
LS Mean (SE)	1.9320 (1.7327)	0.9691 (1.7181)
95% CI of LS Mean	(-1.4985, 5.3624)	(-2.4324, 4.3706)
P-value within Treatment	0.2671	0.5738
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.9629 (-5.4701, 3.5443)
P-value vs Placebo	-	0.6722
Hedge's G (SD)		-0.0702 (0.1779)
Hedge's 95% CI		-0.4222, 0.2819
Hedge's p-value		0.6939

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Digestion

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	82.4653 (16.5403)	85.1852 (15.8738)
Week 8		
n	62	66
Mean (SD)	86.9176 (15.3913)	84.5118 (20.5230)
Absolute Change at Week 8		
n	62	66
Mean (SD)	4.1219 (11.9423)	-0.6734 (15.5774)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	3.5325 (1.4427)	0.2766 (1.4087)
95% CI of LS Mean	(0.6773, 6.3877)	(-2.5113, 3.0646)
P-value within Treatment	0.0157	0.8446
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.2559 (-7.2292, 0.7175)
P-value vs Placebo	-	0.1071
Hedge's G (SD)		-0.2827 (0.1760)
Hedge's 95% CI		-0.6310, 0.0655
Hedge's p-value		0.1106

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Role

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	63	63
Mean (SD)	81.7901 (18.6124)	85.8466 (14.5601)
Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	77.0161 (20.6169)	85.4497 (14.8143)
Absolute Change at Week 8		
n	62	63
Mean (SD)	-4.8387 (14.9032)	-0.3968 (11.6348)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	62	63
LS Mean (SE)	-2.3094 (1.1990)	-0.7470 (1.1880)
95% CI of LS Mean	(-4.6833, 0.0644)	(-3.0993, 1.6053)
P-value within Treatment	0.0564	0.5307
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.5624 (-1.0805, 4.2053)
P-value vs Placebo	-	0.2387
Hedge's G (SD)		0.1646 (0.1781)
Hedge's 95% CI		-0.1880, 0.5171
Hedge's p-value		0.3572

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-10 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Social

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	64.4940 (19.3793)	68.9370 (15.0746)
Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	65.3646 (20.5438)	72.9798 (16.7611)
Absolute Change at Week 8		
n	64	66
Mean (SD)	0.8705 (12.5794)	4.0428 (12.3790)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	66
LS Mean (SE)	0.8938 (1.2145)	4.4711 (1.1989)
95% CI of LS Mean	(-1.5097, 3.2973)	(2.0984, 6.8437)
P-value within Treatment	0.4632	0.0003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.5773 (0.7146, 6.4400)
P-value vs Placebo	-	0.0152
Hedge's G (SD)		0.3656 (0.1759)
Hedge's 95% CI		0.0176, 0.7136
Hedge's p-value		0.0397

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Respiration

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	66.5312 (19.7381)	65.3978 (19.3303)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	65.8093 (19.3482)	75.1372 (16.8846)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-0.9945 (15.3113)	9.7394 (15.6342)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	0.1972 (1.3098)	9.6783 (1.3210)
95% CI of LS Mean	(-2.3896, 2.7841)	(7.0694, 12.2872)
P-value within Treatment	0.8805	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.4810 (6.0894, 12.8726)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7947 (0.1620)
Hedge's 95% CI		0.4747, 1.1147
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Physical

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	66.8022 (24.4574)	71.4286 (23.1771)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	62.2771 (25.9647)	72.0508 (27.0088)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-4.2695 (16.9048)	0.6222 (19.6247)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-3.3422 (1.4490)	1.9742 (1.4637)
95% CI of LS Mean	(-6.2039, -0.4804)	(-0.9166, 4.8650)
P-value within Treatment	0.0224	0.1793
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.3163 (1.6175, 9.0152)
P-value vs Placebo	-	0.0054
Hedge's G (SD)		0.4025 (0.1575)
Hedge's 95% CI		0.0914, 0.7135
Hedge's p-value		0.0115

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Vitality

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	79	76
Mean (SD)	55.9072 (21.0629)	58.5526 (18.3572)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	51.6026 (20.6783)	60.7456 (21.4656)
Absolute Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	-4.1667 (17.9561)	2.1930 (18.5277)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	76
LS Mean (SE)	-2.2822 (1.4955)	4.0410 (1.5275)
95% CI of LS Mean	(-5.2371, 0.6726)	(1.0229, 7.0591)
P-value within Treatment	0.1291	0.0090
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.3232 (2.7081, 9.9384)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.4730 (0.1621)
Hedge's 95% CI		0.1527, 0.7932
Hedge's p-value		0.0041

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Emotion

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	80.2236 (15.4205)	81.3066 (17.0909)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	78.5288 (16.8280)	81.8930 (17.0406)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-1.7798 (12.1290)	0.5864 (10.3123)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-2.0859 (1.0053)	0.3287 (1.0137)
95% CI of LS Mean	(-4.0714, -0.1005)	(-1.6734, 2.3308)
P-value within Treatment	0.0396	0.7462
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4146 (-0.0601, 4.8893)
P-value vs Placebo	-	0.0557
Hedge's G (SD)		0.2637 (0.1566)
Hedge's 95% CI		-0.0455, 0.5730
Hedge's p-value		0.0941

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Body

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	82.3848 (19.1220)	81.4815 (18.1727)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	81.8930 (19.8330)	85.4595 (17.0911)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-0.4115 (10.6058)	3.9781 (11.5615)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-0.6015 (0.9487)	2.1891 (0.9568)
95% CI of LS Mean	(-2.4752, 1.2722)	(0.2994, 4.0787)
P-value within Treatment	0.5270	0.0235
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7906 (0.3732, 5.2079)
P-value vs Placebo	-	0.0242
Hedge's G (SD)		0.3229 (0.1569)
Hedge's 95% CI		0.0130, 0.6329
Hedge's p-value		0.0412

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Eat

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	92.5474 (14.2970)	92.3182 (15.3802)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	89.9863 (16.9972)	89.9863 (17.5335)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-2.6063 (11.1488)	-2.3320 (14.3497)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-2.0683 (1.1688)	-2.5068 (1.1791)
95% CI of LS Mean	(-4.3767, 0.2401)	(-4.8355, -0.1781)
P-value within Treatment	0.0787	0.0350
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.4385 (-3.4117, 2.5346)
P-value vs Placebo	-	0.7703
Hedge's G (SD)		-0.0412 (0.1559)
Hedge's 95% CI		-0.3491, 0.2668
Hedge's p-value		0.7920

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	60.8401 (21.6120)	61.5912 (22.0863)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	58.2990 (23.3420)	62.0027 (23.5613)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-2.4691 (12.5462)	0.4115 (15.7571)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	-1.5851 (1.1000)	1.0932 (1.1091)
95% CI of LS Mean	(-3.7577, 0.5874)	(-1.0973, 3.2838)
P-value within Treatment	0.1515	0.3258
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6784 (0.0305, 5.3262)
P-value vs Placebo	-	0.0475
Hedge's G (SD)		0.2674 (0.1566)
Hedge's 95% CI		-0.0420, 0.5767
Hedge's p-value		0.0898

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Health perception

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	79	76
Mean (SD)	63.1505 (19.7759)	66.2281 (20.8811)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	61.1111 (21.0171)	71.4912 (20.8728)
Absolute Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	-1.9943 (14.1844)	5.2632 (14.6817)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	76
LS Mean (SE)	-2.1336 (1.3685)	5.9980 (1.3983)
95% CI of LS Mean	(-4.8375, 0.5703)	(3.2352, 8.7607)
P-value within Treatment	0.1211	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.1316 (4.8833, 11.3799)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6645 (0.1643)
Hedge's 95% CI		0.3400, 0.9891
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Weight

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	79	76
Mean (SD)	86.0759 (23.6352)	85.9649 (25.6836)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	86.7521 (23.6251)	89.4737 (22.5819)
Absolute Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	0.8547 (16.9664)	3.5088 (21.4848)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	76
LS Mean (SE)	2.0919 (1.6904)	3.8000 (1.7299)
95% CI of LS Mean	(-1.2479, 5.4317)	(0.3821, 7.2179)
P-value within Treatment	0.2178	0.0296
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.7081 (-3.0867, 6.5030)
P-value vs Placebo	-	0.4815
Hedge's G (SD)		0.1129 (0.1600)
Hedge's 95% CI		-0.2032, 0.4290
Hedge's p-value		0.4814

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Digestion

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	81.7073 (18.5080)	84.3621 (16.3656)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	83.2647 (19.1746)	82.9904 (20.3432)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	1.3717 (12.3457)	-1.3717 (13.4236)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	2.3560 (1.2549)	-1.6131 (1.2665)
95% CI of LS Mean	(-0.1225, 4.8344)	(-4.1145, 0.8882)
P-value within Treatment	0.0623	0.2046
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.9691 (-7.1907, -0.7475)
P-value vs Placebo	-	0.0163
Hedge's G (SD)		-0.3471 (0.1571)
Hedge's 95% CI		-0.6574, -0.0369
Hedge's p-value		0.0286

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Role

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	79	76
Mean (SD)	80.2743 (16.4070)	82.8947 (16.7716)
Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	78.9530 (16.0449)	82.3465 (18.1540)
Absolute Change at Week 8		
n	78	76
Mean (SD)	-1.6026 (10.0556)	-0.5482 (12.1210)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	76
LS Mean (SE)	-1.1032 (1.0959)	0.3395 (1.1207)
95% CI of LS Mean	(-3.2685, 1.0620)	(-1.8747, 2.5538)
P-value within Treatment	0.3157	0.7623
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.4428 (-1.4350, 4.3205)
P-value vs Placebo	-	0.3209
Hedge's G (SD)		0.1472 (0.1601)
Hedge's 95% CI		-0.1691, 0.4635
Hedge's p-value		0.3594

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-11 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Social

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	82	81
Mean (SD)	65.4375 (18.2082)	66.9704 (18.1738)
Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	63.8546 (17.5431)	70.0470 (18.0216)
Absolute Change at Week 8		
n	81	81
Mean (SD)	-1.4305 (12.3727)	3.0766 (12.9983)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	81
LS Mean (SE)	0.1426 (1.0529)	2.8800 (1.0614)
95% CI of LS Mean	(-1.9372, 2.2224)	(0.7836, 4.9764)
P-value within Treatment	0.8924	0.0074
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7374 (0.5026, 4.9721)
P-value vs Placebo	-	0.0172
Hedge's G (SD)		0.2855 (0.1567)
Hedge's 95% CI		-0.0240, 0.5950
Hedge's p-value		0.0704

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Respiration

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	71.0478 (16.4655)	71.0347 (15.0604)
Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	67.4929 (20.5078)	80.9375 (16.3277)
Absolute Change at Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	-3.7536 (19.1369)	9.9028 (17.9790)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	80
LS Mean (SE)	-2.0207 (1.5603)	9.9374 (1.5426)
95% CI of LS Mean	(-5.1030, 1.0615)	(6.8900, 12.9849)
P-value within Treatment	0.1972	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.9582 (8.0829, 15.8335)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8631 (0.1656)
Hedge's 95% CI		0.5359, 1.1902
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Physical

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	73.7518 (20.9736)	75.1860 (21.3860)
Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	69.5335 (27.1938)	81.0938 (20.3903)
Absolute Change at Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	-4.3091 (18.5336)	5.9077 (16.7367)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	80
LS Mean (SE)	-2.4422 (1.6548)	5.4591 (1.6340)
95% CI of LS Mean	(-5.7112, 0.8268)	(2.2311, 8.6870)
P-value within Treatment	0.1420	0.0010
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.9013 (3.7379, 12.0647)
P-value vs Placebo	-	0.0003
Hedge's G (SD)		0.5380 (0.1612)
Hedge's 95% CI		0.2196, 0.8565
Hedge's p-value		0.0011

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Vitality

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	77	79
Mean (SD)	62.6623 (18.1676)	62.4473 (16.9775)
Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	57.8947 (23.5661)	68.2489 (17.7569)
Absolute Change at Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	-4.3860 (19.9756)	5.8017 (19.9873)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	79
LS Mean (SE)	-2.6788 (1.6541)	6.3988 (1.6243)
95% CI of LS Mean	(-5.9470, 0.5895)	(3.1896, 9.6080)
P-value within Treatment	0.1074	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.0776 (5.0080, 13.1471)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6260 (0.1638)
Hedge's 95% CI		0.3025, 0.9496
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Emotion

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	80.2426 (16.5418)	82.7083 (14.4091)
Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	81.1218 (16.8356)	84.4524 (15.0880)
Absolute Change at Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	0.9615 (12.2099)	1.7440 (11.0662)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	80
LS Mean (SE)	0.4795 (0.9951)	3.1743 (0.9825)
95% CI of LS Mean	(-1.4864, 2.4453)	(1.2335, 5.1152)
P-value within Treatment	0.6306	0.0015
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6948 (0.2890, 5.1007)
P-value vs Placebo	-	0.0287
Hedge's G (SD)		0.3052 (0.1593)
Hedge's 95% CI		-0.0095, 0.6198
Hedge's p-value		0.0572

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Body

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	85.9353 (16.7575)	84.3056 (16.3657)
Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	85.6540 (18.0702)	88.6111 (16.3925)
Absolute Change at Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	-0.2813 (14.4515)	4.3056 (14.0872)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	80
LS Mean (SE)	0.5388 (1.1700)	2.0953 (1.1652)
95% CI of LS Mean	(-1.7726, 2.8501)	(-0.2067, 4.3973)
P-value within Treatment	0.6458	0.0741
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.5566 (-0.7678, 3.8809)
P-value vs Placebo	-	0.1851
Hedge's G (SD)		0.1488 (0.1581)
Hedge's 95% CI		-0.1634, 0.4610
Hedge's p-value		0.3480

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Eat

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	94.2335 (11.3731)	93.7500 (13.5615)
Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	91.1681 (17.6691)	94.8611 (12.1129)
Absolute Change at Week 8		
n	78	80
Mean (SD)	-2.9915 (15.0541)	1.1111 (12.8219)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	80
LS Mean (SE)	-2.3643 (1.0235)	0.8957 (1.0127)
95% CI of LS Mean	(-4.3862, -0.3423)	(-1.1050, 2.8963)
P-value within Treatment	0.0222	0.3779
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.2599 (0.8909, 5.6289)
P-value vs Placebo	-	0.0078
Hedge's G (SD)		0.3585 (0.1596)
Hedge's 95% CI		0.0432, 0.6738
Hedge's p-value		0.0261

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	64.6976 (21.9181)	66.3889 (21.3598)
Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	64.7679 (23.6019)	72.6389 (21.7922)
Absolute Change at Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	0.0703 (17.4891)	6.2500 (15.0888)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	80
LS Mean (SE)	1.0351 (1.4728)	3.6826 (1.4668)
95% CI of LS Mean	(-1.8744, 3.9445)	(0.7851, 6.5802)
P-value within Treatment	0.4833	0.0131
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6476 (-0.4634, 5.7585)
P-value vs Placebo	-	0.0938
Hedge's G (SD)		0.2011 (0.1583)
Hedge's 95% CI		-0.1115, 0.5136
Hedge's p-value		0.2058

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Health perception

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	77	79
Mean (SD)	64.6465 (22.9930)	65.6821 (20.3786)
Week 8		
n	77	79
Mean (SD)	60.6061 (24.2861)	71.5893 (20.8058)
Absolute Change at Week 8		
n	77	79
Mean (SD)	-4.0404 (16.0114)	5.9072 (15.5957)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	79
LS Mean (SE)	-3.3981 (1.3829)	6.1044 (1.3674)
95% CI of LS Mean	(-6.1303, -0.6660)	(3.4028, 8.8060)
P-value within Treatment	0.0151	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.5025 (6.2910, 12.7140)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7786 (0.1653)
Hedge's 95% CI		0.4520, 1.1053
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Weight

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	77	79
Mean (SD)	89.6104 (19.6904)	88.1857 (23.8931)
Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	87.7193 (23.6280)	92.8270 (14.7832)
Absolute Change at Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	-1.7544 (19.5465)	4.6414 (21.8348)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	79
LS Mean (SE)	-1.0916 (1.6100)	4.2619 (1.5785)
95% CI of LS Mean	(-4.2727, 2.0896)	(1.1431, 7.3808)
P-value within Treatment	0.4988	0.0077
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.3535 (1.0959, 9.6111)
P-value vs Placebo	-	0.0142
Hedge's G (SD)		0.3796 (0.1613)
Hedge's 95% CI		0.0609, 0.6983
Hedge's p-value		0.0199

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Digestion

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	85.5134 (15.4447)	84.0278 (16.7573)
Week 8		
n	77	79
Mean (SD)	88.7446 (12.4218)	83.9662 (19.0588)
Absolute Change at Week 8		
n	77	79
Mean (SD)	2.8860 (12.0107)	0.0000 (15.3053)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	78	80
LS Mean (SE)	1.7754 (1.1587)	0.0592 (1.1440)
95% CI of LS Mean	(-0.5136, 4.0645)	(-2.2007, 2.3191)
P-value within Treatment	0.1275	0.9588
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.7162 (-4.7817, 1.3492)
P-value vs Placebo	-	0.2694
Hedge's G (SD)		-0.1669 (0.1586)
Hedge's 95% CI		-0.4803, 0.1464
Hedge's p-value		0.2943

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Role

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	77	79
Mean (SD)	85.7504 (15.6769)	84.9156 (16.4015)
Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	79.8246 (22.6594)	86.3924 (18.1094)
Absolute Change at Week 8		
n	76	79
Mean (SD)	-6.0307 (18.2878)	1.4768 (16.2205)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	79
LS Mean (SE)	-3.7768 (1.5908)	0.7561 (1.5647)
95% CI of LS Mean	(-6.9198, -0.6338)	(-2.3354, 3.8476)
P-value within Treatment	0.0188	0.6297
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.5329 (0.6814, 8.3843)
P-value vs Placebo	-	0.0216
Hedge's G (SD)		0.3248 (0.1609)
Hedge's 95% CI		0.0068, 0.6427
Hedge's p-value		0.0453

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-12 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Social

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	79	80
Mean (SD)	69.4736 (18.3197)	72.9306 (16.6842)
Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	70.0633 (20.7629)	77.1032 (16.7257)
Absolute Change at Week 8		
n	79	80
Mean (SD)	0.5897 (11.2220)	4.1726 (11.9384)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	79	80
LS Mean (SE)	0.7908 (1.0766)	3.0360 (1.0696)
95% CI of LS Mean	(-1.3359, 2.9176)	(0.9231, 5.1490)
P-value within Treatment	0.4637	0.0051
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.2452 (-0.4910, 4.9814)
P-value vs Placebo	-	0.1066
Hedge's G (SD)		0.2335 (0.1584)
Hedge's 95% CI		-0.0793, 0.5464
Hedge's p-value		0.1424

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Respiration

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	64.6667 (17.5954)	70.0567 (15.8513)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	57.9365 (18.3558)	76.3605 (17.1057)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-7.1429 (18.6684)	6.3039 (15.0759)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-5.8992 (1.8713)	7.1377 (1.8838)
95% CI of LS Mean	(-9.6141, -2.1842)	(3.3978, 10.8777)
P-value within Treatment	0.0022	0.0003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.0369 (7.7782, 18.2956)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9793 (0.2113)
Hedge's 95% CI		0.5600, 1.3986
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Physical

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	66.1667 (21.8484)	71.5622 (22.0805)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	56.8027 (26.1690)	72.1939 (26.0540)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-8.9286 (21.1435)	0.6317 (22.8720)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-7.2987 (2.2112)	2.9123 (2.2242)
95% CI of LS Mean	(-11.6885, -2.9090)	(-1.5032, 7.3278)
P-value within Treatment	0.0014	0.1936
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.2110 (4.7558, 15.6663)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.6494 (0.2047)
Hedge's 95% CI		0.2430, 1.0557
Hedge's p-value		0.0020

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Vitality

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	48
Mean (SD)	58.8333 (17.6102)	60.9375 (15.1973)
Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	50.8503 (20.0004)	64.4097 (18.0080)
Absolute Change at Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	-7.8231 (19.7941)	3.4722 (19.9611)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	48
LS Mean (SE)	-5.2754 (2.0383)	7.1066 (2.0758)
95% CI of LS Mean	(-9.3224, -1.2283)	(2.9851, 11.2281)
P-value within Treatment	0.0112	0.0009
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.3819 (6.9840, 17.7799)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8533 (0.2095)
Hedge's 95% CI		0.4373, 1.2692
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Emotion

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	77.8667 (16.0747)	82.6531 (14.7035)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	76.1905 (16.9967)	82.5073 (14.9194)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-1.7687 (12.9654)	-0.1458 (10.8493)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-1.9301 (1.2670)	1.7604 (1.2744)
95% CI of LS Mean	(-4.4454, 0.5852)	(-0.7695, 4.2904)
P-value within Treatment	0.1310	0.1704
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.6906 (0.5831, 6.7980)
P-value vs Placebo	-	0.0210
Hedge's G (SD)		0.4096 (0.2016)
Hedge's 95% CI		0.0095, 0.8097
Hedge's p-value		0.0449

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Body

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	84.4444 (16.4957)	83.6735 (15.8928)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	83.2200 (19.1274)	85.7143 (16.0375)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-1.1338 (14.2083)	2.0408 (14.4646)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-1.5123 (1.4732)	0.4889 (1.4804)
95% CI of LS Mean	(-4.4372, 1.4126)	(-2.4503, 3.4281)
P-value within Treatment	0.3073	0.7419
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0012 (-1.0440, 5.0465)
P-value vs Placebo	-	0.1902
Hedge's G (SD)		0.1911 (0.1999)
Hedge's 95% CI		-0.2057, 0.5879
Hedge's p-value		0.3415

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Eat

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	93.1111 (13.0680)	92.2902 (14.7343)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	88.8889 (19.2450)	90.4762 (16.1971)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-4.3084 (13.5735)	-1.8141 (14.0449)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-2.4631 (1.4504)	-0.3601 (1.4648)
95% CI of LS Mean	(-5.3424, 0.4163)	(-3.2680, 2.5478)
P-value within Treatment	0.0927	0.8063
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1029 (-2.5286, 6.7344)
P-value vs Placebo	-	0.3671
Hedge's G (SD)		0.2035 (0.2000)
Hedge's 95% CI		-0.1934, 0.6004
Hedge's p-value		0.3114

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	52.6667 (19.4158)	56.6893 (18.8732)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	49.6599 (22.9176)	61.2245 (22.9199)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-2.7211 (12.9359)	4.5351 (13.5928)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-0.9855 (1.5850)	3.3877 (1.5950)
95% CI of LS Mean	(-4.1322, 2.1612)	(0.2212, 6.5542)
P-value within Treatment	0.5356	0.0363
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.3732 (0.8931, 7.8533)
P-value vs Placebo	-	0.0153
Hedge's G (SD)		0.3879 (0.2014)
Hedge's 95% CI		-0.0117, 0.7875
Hedge's p-value		0.0570

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Health perception

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	48
Mean (SD)	60.2222 (18.5232)	64.5833 (17.5542)
Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	53.7415 (21.5580)	69.6759 (20.3386)
Absolute Change at Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	-6.3492 (15.8763)	5.0926 (16.0375)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	48
LS Mean (SE)	-6.5651 (1.6162)	5.9216 (1.6387)
95% CI of LS Mean	(-9.7742, -3.3561)	(2.6678, 9.1753)
P-value within Treatment	0.0001	0.0005
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.4867 (8.6086, 16.3648)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0875 (0.2150)
Hedge's 95% CI		0.6607, 1.5143
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Weight

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	48
Mean (SD)	87.3333 (21.1784)	86.1111 (22.6322)
Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	86.3946 (24.4555)	88.1944 (22.2702)
Absolute Change at Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	-0.6803 (19.8254)	2.0833 (22.1816)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	48
LS Mean (SE)	1.2472 (2.0563)	3.8335 (2.0982)
95% CI of LS Mean	(-2.8356, 5.3300)	(-0.3325, 7.9995)
P-value within Treatment	0.5456	0.0709
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.5862 (-3.5866, 8.7591)
P-value vs Placebo	-	0.4057
Hedge's G (SD)		0.1765 (0.2009)
Hedge's 95% CI		-0.2223, 0.5753
Hedge's p-value		0.3818

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Digestion

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	88.0000 (13.2499)	85.7143 (16.8203)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	89.1156 (11.6732)	82.5397 (15.7135)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	0.6803 (9.4630)	-3.1746 (12.8300)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	0.6292 (1.2475)	-2.6434 (1.2575)
95% CI of LS Mean	(-1.8475, 3.1059)	(-5.1399, -0.1470)
P-value within Treatment	0.6152	0.0382
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.2726 (-6.3795, -0.1657)
P-value vs Placebo	-	0.0394
Hedge's G (SD)		-0.3685 (0.2012)
Hedge's 95% CI		-0.7678, 0.0308
Hedge's p-value		0.0701

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Role

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	48
Mean (SD)	77.6667 (16.0992)	83.5069 (14.1222)
Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	71.5986 (22.1735)	82.2917 (19.4202)
Absolute Change at Week 8		
n	49	48
Mean (SD)	-6.4626 (20.3603)	-1.2153 (17.1895)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	48
LS Mean (SE)	-4.1194 (2.0091)	0.5455 (2.0251)
95% CI of LS Mean	(-8.1088, -0.1299)	(-3.4754, 4.5665)
P-value within Treatment	0.0431	0.7882
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.6649 (0.4163, 8.9135)
P-value vs Placebo	-	0.0323
Hedge's G (SD)		0.3278 (0.2019)
Hedge's 95% CI		-0.0729, 0.7284
Hedge's p-value		0.1077

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-13 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Social

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	50	49
Mean (SD)	63.4222 (17.8948)	70.4989 (16.2590)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	60.1247 (18.9376)	70.5539 (16.7892)
Absolute Change at Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	-3.0045 (11.9455)	0.0551 (12.1339)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	49
LS Mean (SE)	-1.6704 (1.4070)	0.4014 (1.4203)
95% CI of LS Mean	(-4.4637, 1.1229)	(-2.4184, 3.2211)
P-value within Treatment	0.2381	0.7781
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0718 (-1.5057, 5.6492)
P-value vs Placebo	-	0.2487
Hedge's G (SD)		0.2067 (0.2000)
Hedge's 95% CI		-0.1902, 0.6036
Hedge's p-value		0.3039

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:13

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Respiration

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	70.5856 (18.3766)	67.3859 (18.2046)
Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	70.5101 (19.3738)	78.7450 (16.7071)
Absolute Change at Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	-0.2121 (16.2829)	11.3591 (17.3234)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	1.3256 (1.1952)	11.2191 (1.1848)
95% CI of LS Mean	(-1.0300, 3.6812)	(8.8841, 13.5542)
P-value within Treatment	0.2686	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.8936 (6.9256, 12.8615)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7865 (0.1389)
Hedge's 95% CI		0.5128, 1.0602
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Physical

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	72.0345 (23.3801)	74.0540 (22.4732)
Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	69.8611 (26.1112)	78.4474 (23.3614)
Absolute Change at Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	-2.2222 (15.5416)	4.3934 (16.0156)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	-1.2230 (1.2238)	4.2974 (1.2135)
95% CI of LS Mean	(-3.6350, 1.1889)	(1.9057, 6.6890)
P-value within Treatment	0.3187	0.0005
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.5204 (2.3812, 8.6597)
P-value vs Placebo	-	0.0007
Hedge's G (SD)		0.4285 (0.1353)
Hedge's 95% CI		0.1618, 0.6952
Hedge's p-value		0.0018

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Vitality

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	106	107
Mean (SD)	59.4340 (20.9899)	60.3583 (18.8033)
Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	56.5079 (23.1697)	64.6417 (20.8519)
Absolute Change at Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	-2.6190 (18.3564)	4.2835 (19.0980)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	105	107
LS Mean (SE)	-1.2338 (1.3196)	4.5478 (1.3100)
95% CI of LS Mean	(-3.8352, 1.3677)	(1.9652, 7.1304)
P-value within Treatment	0.3509	0.0006
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.7816 (2.7558, 8.8074)
P-value vs Placebo	-	0.0003
Hedge's G (SD)		0.4256 (0.1384)
Hedge's 95% CI		0.1527, 0.6985
Hedge's p-value		0.0024

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Emotion

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	81.2988 (15.8220)	81.7188 (16.2863)
Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	81.4091 (16.5780)	83.4524 (16.6478)
Absolute Change at Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	0.1591 (11.8678)	1.7336 (10.5972)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	-0.2778 (0.8687)	1.7942 (0.8620)
95% CI of LS Mean	(-1.9899, 1.4342)	(0.0953, 3.4930)
P-value within Treatment	0.7494	0.0386
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0720 (0.0165, 4.1275)
P-value vs Placebo	-	0.0482
Hedge's G (SD)		0.2265 (0.1342)
Hedge's 95% CI		-0.0380, 0.4910
Hedge's p-value		0.0929

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Body

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	83.9840 (18.7538)	82.5397 (17.9418)
Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	83.9840 (19.0507)	87.5992 (17.1190)
Absolute Change at Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	-0.0000 (11.8918)	5.0595 (12.0142)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	111	112
LS Mean (SE)	0.6664 (0.8912)	2.7861 (0.8879)
95% CI of LS Mean	(-1.0901, 2.4228)	(1.0361, 4.5360)
P-value within Treatment	0.4555	0.0019
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1197 (0.0741, 4.1654)
P-value vs Placebo	-	0.0424
Hedge's G (SD)		0.2249 (0.1339)
Hedge's 95% CI		-0.0390, 0.4888
Hedge's p-value		0.0944

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Eat

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	93.4935 (12.9289)	93.3532 (14.4186)
Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	91.3131 (16.3758)	93.2540 (14.7916)
Absolute Change at Week 8		
n	110	112
Mean (SD)	-2.1212 (12.9904)	-0.0992 (13.5465)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	-1.3853 (0.9260)	-0.3171 (0.9191)
95% CI of LS Mean	(-3.2103, 0.4398)	(-2.1285, 1.4943)
P-value within Treatment	0.1361	0.7304
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.0682 (-1.1158, 3.2522)
P-value vs Placebo	-	0.3348
Hedge's G (SD)		0.1095 (0.1339)
Hedge's 95% CI		-0.1543, 0.3734
Hedge's p-value		0.4142

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	67.2673 (21.3378)	67.1627 (22.2916)
Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	66.7167 (22.0765)	69.9405 (22.9916)
Absolute Change at Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	-0.5506 (16.1007)	2.7778 (16.5074)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	111	112
LS Mean (SE)	0.0557 (1.1215)	2.1235 (1.1180)
95% CI of LS Mean	(-2.1547, 2.2660)	(-0.0801, 4.3270)
P-value within Treatment	0.9605	0.0588
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0678 (-0.4072, 4.5428)
P-value vs Placebo	-	0.1006
Hedge's G (SD)		0.1743 (0.1337)
Hedge's 95% CI		-0.0893, 0.4378
Hedge's p-value		0.1938

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Health perception

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	106	107
Mean (SD)	65.6184 (22.4605)	66.5628 (21.8254)
Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	64.1509 (22.4477)	72.3780 (21.0024)
Absolute Change at Week 8		
n	106	107
Mean (SD)	-1.4675 (14.5540)	5.8152 (14.7458)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	106	107
LS Mean (SE)	-1.0504 (1.1867)	6.3253 (1.1827)
95% CI of LS Mean	(-3.3898, 1.2890)	(3.9937, 8.6568)
P-value within Treatment	0.3771	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.3757 (4.6672, 10.0841)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6012 (0.1396)
Hedge's 95% CI		0.3259, 0.8764
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Weight

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	106	107
Mean (SD)	88.0503 (22.1532)	87.5389 (25.7073)
Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	87.6190 (23.2311)	92.5234 (17.3195)
Absolute Change at Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	-0.3175 (17.5991)	4.9844 (21.3799)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	105	107
LS Mean (SE)	0.2647 (1.4360)	4.1278 (1.4227)
95% CI of LS Mean	(-2.5662, 3.0957)	(1.3231, 6.9326)
P-value within Treatment	0.8539	0.0041
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.8631 (0.1030, 7.6232)
P-value vs Placebo	-	0.0441
Hedge's G (SD)		0.2616 (0.1375)
Hedge's 95% CI		-0.0094, 0.5326
Hedge's p-value		0.0584

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Digestion

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	81.5816 (18.3185)	83.5317 (16.4048)
Week 8		
n	109	111
Mean (SD)	84.5056 (18.0191)	83.8839 (21.2272)
Absolute Change at Week 8		
n	109	111
Mean (SD)	2.7523 (13.1951)	0.4004 (14.9017)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	2.4618 (1.1120)	0.2968 (1.1024)
95% CI of LS Mean	(0.2702, 4.6534)	(-1.8760, 2.4696)
P-value within Treatment	0.0279	0.7880
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-2.1650 (-5.0382, 0.7082)
P-value vs Placebo	-	0.1386
Hedge's G (SD)		-0.1850 (0.1341)
Hedge's 95% CI		-0.4492, 0.0792
Hedge's p-value		0.1691

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Role

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	106	107
Mean (SD)	85.4822 (15.7568)	84.1121 (17.6046)
Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	83.0159 (17.0987)	85.3583 (17.6161)
Absolute Change at Week 8		
n	105	107
Mean (SD)	-2.5397 (11.2710)	1.2461 (12.8898)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	105	107
LS Mean (SE)	-2.2010 (1.0201)	0.9638 (1.0105)
95% CI of LS Mean	(-4.2121, -0.1899)	(-1.0282, 2.9559)
P-value within Treatment	0.0321	0.3413
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.1648 (0.4190, 5.9107)
P-value vs Placebo	-	0.0242
Hedge's G (SD)		0.3017 (0.1377)
Hedge's 95% CI		0.0303, 0.5731
Hedge's p-value		0.0295

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-14 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Social

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	69.2178 (18.3002)	69.6840 (18.2899)
Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	69.9199 (18.9046)	74.8654 (17.9896)
Absolute Change at Week 8		
n	111	112
Mean (SD)	0.7021 (11.6449)	5.1814 (12.3250)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	111	112
LS Mean (SE)	1.2354 (0.8857)	4.3485 (0.8826)
95% CI of LS Mean	(-0.5101, 2.9809)	(2.6089, 6.0881)
P-value within Treatment	0.1645	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.1131 (1.0332, 5.1930)
P-value vs Placebo	-	0.0037
Hedge's G (SD)		0.3323 (0.1344)
Hedge's 95% CI		0.0674, 0.5972
Hedge's p-value		0.0142

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Respiration

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	68.6564 (18.1038)	67.7857 (18.0329)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	66.2738 (20.0226)	77.5020 (17.2590)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-2.5556 (16.8800)	9.7163 (16.7772)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	-1.3164 (1.0851)	10.0235 (1.0861)
95% CI of LS Mean	(-3.4524, 0.8197)	(7.8856, 12.1615)
P-value within Treatment	0.2261	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.3399 (8.6162, 14.0635)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8774 (0.1244)
Hedge's 95% CI		0.6325, 1.1222
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Physical

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	68.6170 (22.9890)	72.6106 (22.5341)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	64.9206 (25.7231)	75.8767 (24.9572)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-3.5615 (17.5944)	3.2661 (18.8270)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	-2.4430 (1.1732)	3.9750 (1.1735)
95% CI of LS Mean	(-4.7524, -0.1335)	(1.6648, 6.2851)
P-value within Treatment	0.0382	0.0008
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.4179 (3.5940, 9.2419)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.4594 (0.1203)
Hedge's 95% CI		0.2225, 0.6963
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Vitality

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	136	135
Mean (SD)	58.7010 (19.4012)	60.4321 (17.7718)
Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	54.0123 (21.2301)	63.8272 (19.5874)
Absolute Change at Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	-4.6296 (19.2809)	3.3951 (19.3782)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	135
LS Mean (SE)	-2.8842 (1.1835)	5.2740 (1.1885)
95% CI of LS Mean	(-5.2145, -0.5540)	(2.9339, 7.6140)
P-value within Treatment	0.0155	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.1582 (5.3202, 10.9962)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5893 (0.1238)
Hedge's 95% CI		0.3456, 0.8330
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Emotion

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	79.4622 (16.2117)	81.5307 (16.0526)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	78.7262 (16.8676)	83.0463 (16.0960)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-0.7798 (12.3701)	1.5155 (10.5696)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	-1.0774 (0.7573)	1.8438 (0.7575)
95% CI of LS Mean	(-2.5681, 0.4133)	(0.3527, 3.3350)
P-value within Treatment	0.1559	0.0156
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9212 (1.1283, 4.7141)
P-value vs Placebo	-	0.0016
Hedge's G (SD)		0.3240 (0.1196)
Hedge's 95% CI		0.0886, 0.5593
Hedge's p-value		0.0072

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Body

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	83.3727 (18.0936)	82.1119 (17.8062)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	83.0952 (19.3356)	86.5248 (16.6830)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-0.2381 (12.1766)	4.4129 (12.3070)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	0.0491 (0.7878)	2.6533 (0.7880)
95% CI of LS Mean	(-1.5017, 1.5999)	(1.1021, 4.2046)
P-value within Treatment	0.9503	0.0009
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6042 (0.8050, 4.4034)
P-value vs Placebo	-	0.0049
Hedge's G (SD)		0.2776 (0.1194)
Hedge's 95% CI		0.0427, 0.5125
Hedge's p-value		0.0207

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Eat

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	93.0654 (13.2497)	92.4350 (15.2185)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	90.7143 (17.2550)	92.1198 (15.1150)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-2.3810 (12.9072)	-0.3152 (13.4087)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	-1.8633 (0.8537)	-0.7096 (0.8545)
95% CI of LS Mean	(-3.5437, -0.1828)	(-2.3917, 0.9725)
P-value within Treatment	0.0299	0.4070
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.1537 (-0.9401, 3.2475)
P-value vs Placebo	-	0.2781
Hedge's G (SD)		0.1135 (0.1189)
Hedge's 95% CI		-0.1206, 0.3475
Hedge's p-value		0.3407

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	61.4657 (21.0212)	63.1206 (21.0952)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	59.7619 (22.6759)	66.1939 (22.7661)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-1.6667 (15.4814)	3.0733 (15.3792)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	-0.7169 (0.9812)	2.3013 (0.9818)
95% CI of LS Mean	(-2.6484, 1.2147)	(0.3687, 4.2340)
P-value within Treatment	0.4656	0.0198
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0182 (0.8813, 5.1551)
P-value vs Placebo	-	0.0060
Hedge's G (SD)		0.2583 (0.1193)
Hedge's 95% CI		0.0235, 0.4931
Hedge's p-value		0.0312

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Health perception

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	136	135
Mean (SD)	62.8268 (20.9678)	65.4321 (20.3917)
Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	59.1770 (21.8809)	70.8642 (20.8475)
Absolute Change at Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	-3.6214 (14.7973)	5.4321 (15.1685)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	135
LS Mean (SE)	-3.3199 (1.0297)	6.0985 (1.0335)
95% CI of LS Mean	(-5.3473, -1.2925)	(4.0635, 8.1334)
P-value within Treatment	0.0014	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.4184 (7.0647, 11.7720)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7821 (0.1257)
Hedge's 95% CI		0.5346, 1.0297
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Weight

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	136	135
Mean (SD)	87.5000 (22.1991)	85.6790 (25.9291)
Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	87.4074 (23.6989)	90.6173 (19.8050)
Absolute Change at Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	0.0000 (18.2119)	4.9383 (22.4969)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	135
LS Mean (SE)	1.2263 (1.2861)	4.6203 (1.2918)
95% CI of LS Mean	(-1.3058, 3.7585)	(2.0769, 7.1637)
P-value within Treatment	0.3412	0.0004
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.3940 (-0.0822, 6.8702)
P-value vs Placebo	-	0.0556
Hedge's G (SD)		0.2256 (0.1215)
Hedge's 95% CI		-0.0137, 0.4649
Hedge's p-value		0.0645

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Digestion

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	83.1363 (16.7776)	83.6091 (16.8812)
Week 8		
n	139	140
Mean (SD)	85.6914 (16.1761)	82.9365 (20.0988)
Absolute Change at Week 8		
n	139	140
Mean (SD)	2.3981 (12.6730)	-0.6349 (14.7677)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	2.2702 (0.9268)	-0.3614 (0.9277)
95% CI of LS Mean	(0.4457, 4.0947)	(-2.1877, 1.4649)
P-value within Treatment	0.0149	0.6972
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-2.6316 (-5.0272, -0.2360)
P-value vs Placebo	-	0.0315
Hedge's G (SD)		-0.2384 (0.1192)
Hedge's 95% CI		-0.4730, -0.0037
Hedge's p-value		0.0465

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Role

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	136	135
Mean (SD)	81.9240 (16.4666)	84.0741 (16.8665)
Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	78.5802 (18.9522)	84.1975 (18.6693)
Absolute Change at Week 8		
n	135	135
Mean (SD)	-3.5185 (14.7697)	0.1235 (14.8229)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	136	135
LS Mean (SE)	-2.3232 (1.0250)	0.7811 (1.0278)
95% CI of LS Mean	(-4.3413, -0.3051)	(-1.2426, 2.8048)
P-value within Treatment	0.0242	0.4480
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.1043 (0.6313, 5.5772)
P-value vs Placebo	-	0.0143
Hedge's G (SD)		0.2591 (0.1217)
Hedge's 95% CI		0.0196, 0.4986
Hedge's p-value		0.0341

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-15 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Social

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	141	141
Mean (SD)	65.9090 (18.2864)	69.9223 (17.5187)
Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	65.4881 (19.2229)	73.5844 (17.6905)
Absolute Change at Week 8		
n	140	141
Mean (SD)	-0.3362 (12.0211)	3.6621 (12.4709)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	141	141
LS Mean (SE)	0.2289 (0.8162)	3.3916 (0.8178)
95% CI of LS Mean	(-1.3779, 1.8356)	(1.7817, 5.0015)
P-value within Treatment	0.7794	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.1627 (1.2442, 5.0812)
P-value vs Placebo	-	0.0014
Hedge's G (SD)		0.3251 (0.1196)
Hedge's 95% CI		0.0898, 0.5605
Hedge's p-value		0.0070

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Respiration

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	69.3889 (20.0405)	71.1111 (13.3187)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	69.2982 (19.0991)	81.6667 (13.0102)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-0.8187 (20.5475)	10.5556 (17.2792)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	2.2883 (2.8573)	8.9307 (2.7889)
95% CI of LS Mean	(-3.5135, 8.0902)	(3.2684, 14.5929)
P-value within Treatment	0.4286	0.0029
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6423 (-0.7211, 14.0057)
P-value vs Placebo	-	0.0739
Hedge's G (SD)		0.5221 (0.3193)
Hedge's 95% CI		-0.1250, 1.1691
Hedge's p-value		0.1106

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Physical

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	81.4583 (20.2991)	78.1250 (20.5851)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	72.5877 (33.3425)	81.2500 (18.9017)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-9.6491 (17.7350)	3.1250 (15.2869)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-4.8672 (2.7597)	2.7528 (2.7207)
95% CI of LS Mean	(-10.4717, 0.7372)	(-2.7711, 8.2766)
P-value within Treatment	0.0866	0.3186
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.6200 (-1.2852, 16.5252)
P-value vs Placebo	-	0.0907
Hedge's G (SD)		0.6169 (0.3215)
Hedge's 95% CI		-0.0346, 1.2683
Hedge's p-value		0.0628

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Vitality

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	62.9167 (23.3326)	61.2500 (17.7859)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	59.6491 (29.0358)	69.5833 (22.1760)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-1.7544 (16.3344)	8.3333 (18.7317)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	0.1191 (3.2484)	5.4466 (3.1687)
95% CI of LS Mean	(-6.4760, 6.7142)	(-0.9863, 11.8796)
P-value within Treatment	0.9710	0.0945
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.3276 (-3.4869, 14.1420)
P-value vs Placebo	-	0.2239
Hedge's G (SD)		0.3684 (0.3166)
Hedge's 95% CI		-0.2730, 1.0099
Hedge's p-value		0.2520

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Emotion

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	85.6667 (12.8464)	85.3333 (13.6111)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	87.7193 (14.6166)	84.0000 (16.5293)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	2.1053 (10.8986)	-1.3333 (11.3632)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	2.9363 (2.1404)	-0.1013 (2.0831)
95% CI of LS Mean	(-1.4091, 7.2817)	(-4.3303, 4.1277)
P-value within Treatment	0.1789	0.9615
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.0376 (-9.1681, 3.0929)
P-value vs Placebo	-	0.3143
Hedge's G (SD)		-0.3192 (0.3159)
Hedge's 95% CI		-0.9592, 0.3209
Hedge's p-value		0.3189

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Body

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	89.4444 (17.0901)	88.3333 (12.2116)
Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	88.3333 (16.3120)	90.5556 (17.3916)
Absolute Change at Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	-1.1111 (15.6721)	2.2222 (16.3617)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	20
LS Mean (SE)	-0.8086 (2.5014)	-1.9805 (2.5040)
95% CI of LS Mean	(-5.8862, 4.2690)	(-7.0632, 3.1022)
P-value within Treatment	0.7484	0.4343
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.1719 (-5.3932, 3.0495)
P-value vs Placebo	-	0.5385
Hedge's G (SD)		-0.1026 (0.3102)
Hedge's 95% CI		-0.7305, 0.5253
Hedge's p-value		0.7426

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Eat

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	95.5556 (10.4481)	97.2222 (6.1124)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	89.4737 (17.9443)	94.4444 (16.3220)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-5.8480 (14.9844)	-2.7778 (15.6617)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-1.3052 (1.8532)	-1.4779 (1.8551)
95% CI of LS Mean	(-5.0918, 2.4815)	(-5.2680, 2.3122)
P-value within Treatment	0.4868	0.4320
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.1728 (-7.6689, 7.3233)
P-value vs Placebo	-	0.9627
Hedge's G (SD)		-0.0207 (0.3138)
Hedge's 95% CI		-0.6565, 0.6152
Hedge's p-value		0.9479

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	71.6667 (25.3565)	70.0000 (26.0204)
Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	73.6111 (27.0294)	75.0000 (25.7127)
Absolute Change at Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	1.9444 (12.9068)	5.0000 (17.8343)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	20
LS Mean (SE)	2.1699 (2.8153)	3.8598 (2.8082)
95% CI of LS Mean	(-3.5403, 7.8801)	(-1.8362, 9.5557)
P-value within Treatment	0.4459	0.1778
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.6899 (-5.3614, 8.7412)
P-value vs Placebo	-	0.6219
Hedge's G (SD)		0.1317 (0.3103)
Hedge's 95% CI		-0.4964, 0.7599
Hedge's p-value		0.6736

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Health perception

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	71.1111 (23.1951)	69.4444 (21.8908)
Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	72.2222 (24.8452)	76.1111 (20.1602)
Absolute Change at Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	1.1111 (16.8701)	6.6667 (15.0373)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	20
LS Mean (SE)	1.1194 (2.9206)	4.9439 (2.9196)
95% CI of LS Mean	(-4.8046, 7.0435)	(-0.9782, 10.8660)
P-value within Treatment	0.7038	0.0991
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.8245 (-4.6774, 12.3264)
P-value vs Placebo	-	0.3543
Hedge's G (SD)		0.2870 (0.3116)
Hedge's 95% CI		-0.3438, 0.9178
Hedge's p-value		0.3628

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Weight

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	90.0000 (19.0414)	96.6667 (10.2598)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	85.9649 (23.0828)	95.0000 (12.2116)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-3.5088 (18.9044)	-1.6667 (13.1345)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-3.5366 (2.4029)	-1.1695 (2.3483)
95% CI of LS Mean	(-8.4150, 1.3419)	(-5.9391, 3.6000)
P-value within Treatment	0.1500	0.6216
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3670 (-2.5376, 7.2717)
P-value vs Placebo	-	0.2933
Hedge's G (SD)		0.2211 (0.3148)
Hedge's 95% CI		-0.4168, 0.8590
Hedge's p-value		0.4869

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Digestion

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	86.6667 (19.6129)	88.3333 (13.2331)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	87.7193 (18.4795)	87.2222 (16.2322)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	0.0000 (7.4074)	-1.1111 (11.3426)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-1.5900 (2.1207)	-1.6245 (2.0948)
95% CI of LS Mean	(-5.8966, 2.7165)	(-5.8801, 2.6312)
P-value within Treatment	0.4584	0.4434
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.0344 (-4.2484, 4.1796)
P-value vs Placebo	-	0.9851
Hedge's G (SD)		-0.0036 (0.3138)
Hedge's 95% CI		-0.6395, 0.6322
Hedge's p-value		0.9909

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Role

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	90.1389 (12.6966)	82.9167 (14.6786)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	85.0877 (23.0034)	85.8333 (14.8334)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-5.7018 (15.4791)	2.9167 (10.5669)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-4.7868 (2.8719)	0.7044 (2.7878)
95% CI of LS Mean	(-10.6180, 1.0444)	(-4.9558, 6.3645)
P-value within Treatment	0.1045	0.8020
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.4912 (-2.5678, 13.5502)
P-value vs Placebo	-	0.1728
Hedge's G (SD)		0.4306 (0.3176)
Hedge's 95% CI		-0.2129, 1.0741
Hedge's p-value		0.1834

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-16 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Social

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	78.0556 (15.0238)	70.0000 (19.0243)
Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	76.9444 (17.9591)	73.3333 (18.1682)
Absolute Change at Week 8		
n	20	20
Mean (SD)	-1.1111 (10.6024)	3.3333 (12.6686)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	20	20
LS Mean (SE)	1.1603 (2.0472)	0.9489 (2.0513)
95% CI of LS Mean	(-2.9932, 5.3138)	(-3.2126, 5.1105)
P-value within Treatment	0.5744	0.6465
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.2113 (-5.5699, 5.1472)
P-value vs Placebo	-	0.9350
Hedge's G (SD)		-0.0226 (0.3100)
Hedge's 95% CI		-0.6501, 0.6049
Hedge's p-value		0.9423

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Respiration

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	66.8981 (19.0127)	68.2621 (17.6686)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	65.9973 (19.3697)	76.1040 (17.3290)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	-1.1714 (15.8038)	7.8419 (15.2789)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	-0.5794 (1.2729)	8.4792 (1.3224)
95% CI of LS Mean	(-3.0935, 1.9347)	(5.8672, 11.0911)
P-value within Treatment	0.6496	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.0586 (5.6606, 12.4566)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7724 (0.1623)
Hedge's 95% CI		0.4519, 1.0929
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Physical

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	70.8499 (24.1666)	74.4251 (22.2580)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	67.0515 (26.7038)	75.0356 (26.0771)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	-3.5977 (17.9786)	0.6105 (19.2321)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	-2.6330 (1.4798)	2.2285 (1.5369)
95% CI of LS Mean	(-5.5557, 0.2897)	(-0.8071, 5.2641)
P-value within Treatment	0.0771	0.1491
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.8615 (0.8148, 8.9083)
P-value vs Placebo	-	0.0191
Hedge's G (SD)		0.3566 (0.1578)
Hedge's 95% CI		0.0451, 0.6682
Hedge's p-value		0.0251

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Vitality

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	81	75
Mean (SD)	59.2593 (19.9826)	61.1111 (16.5158)
Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	57.0833 (20.2871)	62.6667 (19.0503)
Absolute Change at Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	-2.0833 (17.4651)	1.5556 (18.9185)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	75
LS Mean (SE)	-1.2229 (1.4817)	4.0357 (1.5381)
95% CI of LS Mean	(-4.1503, 1.7046)	(0.9969, 7.0746)
P-value within Treatment	0.4105	0.0096
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.2586 (1.4322, 9.0850)
P-value vs Placebo	-	0.0077
Hedge's G (SD)		0.3926 (0.1610)
Hedge's 95% CI		0.0746, 0.7107
Hedge's p-value		0.0159

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Emotion

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	79.3254 (15.5959)	81.2179 (16.6118)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	80.5823 (16.2971)	82.5427 (17.1204)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	1.1847 (11.4816)	1.3248 (11.4059)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	0.0881 (0.9412)	2.1158 (0.9726)
95% CI of LS Mean	(-1.7711, 1.9472)	(0.1947, 4.0369)
P-value within Treatment	0.9256	0.0311
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0277 (-0.3101, 4.3655)
P-value vs Placebo	-	0.0880
Hedge's G (SD)		0.2344 (0.1570)
Hedge's 95% CI		-0.0757, 0.5446
Hedge's p-value		0.1375

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Body

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	86.2434 (17.3011)	84.7578 (17.2792)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	85.4083 (17.6901)	86.4672 (18.3186)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	-0.8032 (11.9951)	1.7094 (12.1554)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	-0.4630 (1.0231)	-0.0265 (1.0513)
95% CI of LS Mean	(-2.4842, 1.5582)	(-2.1032, 2.0501)
P-value within Treatment	0.6515	0.9799
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.4365 (-1.7345, 2.6075)
P-value vs Placebo	-	0.6894
Hedge's G (SD)		0.0465 (0.1565)
Hedge's 95% CI		-0.2626, 0.3557
Hedge's p-value		0.7666

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Eat

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	94.0476 (12.8431)	93.3048 (14.0248)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	92.5033 (15.0387)	90.7407 (18.2984)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	-1.6064 (9.6822)	-2.5641 (14.6492)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	-1.7231 (1.0959)	-2.6512 (1.1351)
95% CI of LS Mean	(-3.8876, 0.4414)	(-4.8932, -0.4092)
P-value within Treatment	0.1179	0.0208
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.9281 (-3.6545, 1.7982)
P-value vs Placebo	-	0.5007
Hedge's G (SD)		-0.0921 (0.1566)
Hedge's 95% CI		-0.4013, 0.2172
Hedge's p-value		0.5574

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	58.5979 (20.2873)	59.5442 (19.1175)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	59.5716 (23.1889)	61.5385 (22.6292)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	1.0710 (13.7310)	1.9943 (15.9910)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	0.8988 (1.2989)	2.4228 (1.3417)
95% CI of LS Mean	(-1.6669, 3.4645)	(-0.2272, 5.0727)
P-value within Treatment	0.4900	0.0729
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.5240 (-1.5564, 4.6043)
P-value vs Placebo	-	0.3275
Hedge's G (SD)		0.1277 (0.1567)
Hedge's 95% CI		-0.1817, 0.4371
Hedge's p-value		0.4162

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Health perception

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	81	75
Mean (SD)	63.7860 (22.6880)	66.9630 (20.1739)
Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	60.9722 (22.6398)	72.0000 (21.4085)
Absolute Change at Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	-2.7778 (15.2594)	5.0370 (14.9845)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	75
LS Mean (SE)	-3.2818 (1.3385)	5.5142 (1.3864)
95% CI of LS Mean	(-5.9264, -0.6372)	(2.7752, 8.2532)
P-value within Treatment	0.0154	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.7960 (5.4106, 12.1814)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7278 (0.1647)
Hedge's 95% CI		0.4024, 1.0531
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Weight

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	81	75
Mean (SD)	90.1235 (19.3250)	90.6667 (20.1794)
Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	88.7500 (22.4666)	91.5556 (19.8291)
Absolute Change at Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	-1.2500 (16.2987)	0.8889 (20.4846)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	75
LS Mean (SE)	-0.9106 (1.5904)	1.1734 (1.6556)
95% CI of LS Mean	(-4.0528, 2.2316)	(-2.0974, 4.4443)
P-value within Treatment	0.5678	0.4795
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0841 (-2.3573, 6.5254)
P-value vs Placebo	-	0.3543
Hedge's G (SD)		0.1448 (0.1597)
Hedge's 95% CI		-0.1707, 0.4602
Hedge's p-value		0.3660

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Digestion

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	83.5979 (16.4963)	84.7578 (15.5193)
Week 8		
n	82	77
Mean (SD)	85.9079 (15.0241)	82.9726 (17.9871)
Absolute Change at Week 8		
n	82	77
Mean (SD)	2.0325 (12.2376)	-1.7316 (11.9650)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	1.9308 (1.0322)	-1.1125 (1.0729)
95% CI of LS Mean	(-0.1079, 3.9696)	(-3.2316, 1.0066)
P-value within Treatment	0.0633	0.3014
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.0433 (-5.8736, -0.2131)
P-value vs Placebo	-	0.0353
Hedge's G (SD)		-0.3199 (0.1575)
Hedge's 95% CI		-0.6310, -0.0089
Hedge's p-value		0.0439

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Role

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	81	75
Mean (SD)	80.9671 (17.1915)	83.6667 (16.6914)
Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	79.4792 (18.4177)	82.8889 (17.6985)
Absolute Change at Week 8		
n	80	75
Mean (SD)	-1.7708 (12.1302)	-0.7778 (13.2240)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	75
LS Mean (SE)	-0.0700 (1.1148)	-0.8726 (1.1501)
95% CI of LS Mean	(-2.2726, 2.1327)	(-3.1449, 1.3998)
P-value within Treatment	0.9500	0.4492
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.8026 (-3.4811, 1.8760)
P-value vs Placebo	-	0.5522
Hedge's G (SD)		-0.0799 (0.1595)
Hedge's 95% CI		-0.3950, 0.2353
Hedge's p-value		0.6173

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-17 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Social

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	84	78
Mean (SD)	66.4267 (18.9641)	70.2340 (17.1105)
Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	66.2373 (20.2554)	72.1713 (18.0783)
Absolute Change at Week 8		
n	83	78
Mean (SD)	-0.0526 (11.9247)	1.9373 (12.8075)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	84	78
LS Mean (SE)	0.3766 (1.0903)	2.5991 (1.1254)
95% CI of LS Mean	(-1.7770, 2.5302)	(0.3763, 4.8220)
P-value within Treatment	0.7303	0.0222
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.2225 (-0.3945, 4.8396)
P-value vs Placebo	-	0.0949
Hedge's G (SD)		0.2219 (0.1570)
Hedge's 95% CI		-0.0881, 0.5320
Hedge's p-value		0.1594

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Respiration

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	70.7648 (17.3664)	68.1392 (17.4787)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	67.3319 (20.5292)	79.8193 (16.2092)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-3.6330 (18.8097)	11.6801 (17.9851)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-1.3219 (1.5771)	11.2704 (1.5139)
95% CI of LS Mean	(-4.4373, 1.7935)	(8.2799, 14.2609)
P-value within Treatment	0.4032	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.5923 (8.7611, 16.4235)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9100 (0.1660)
Hedge's 95% CI		0.5821, 1.2380
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Physical

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	69.5166 (21.8129)	72.2342 (22.4515)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	64.5102 (26.8918)	77.9618 (22.5749)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-5.0439 (17.4062)	5.7277 (17.2962)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-3.6718 (1.5864)	5.7201 (1.5298)
95% CI of LS Mean	(-6.8055, -0.5381)	(2.6981, 8.7420)
P-value within Treatment	0.0220	0.0003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.3918 (5.7448, 13.0389)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6731 (0.1625)
Hedge's 95% CI		0.3523, 0.9940
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Vitality

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	75	80
Mean (SD)	59.2222 (19.9743)	60.0000 (18.8636)
Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	52.1396 (24.1704)	66.3542 (20.7305)
Absolute Change at Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	-6.6441 (20.2242)	6.3542 (19.4981)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	74	80
LS Mean (SE)	-4.5458 (1.6142)	6.8456 (1.5700)
95% CI of LS Mean	(-7.7353, -1.3562)	(3.7434, 9.9478)
P-value within Treatment	0.0055	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.3914 (7.9611, 14.8217)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8115 (0.1670)
Hedge's 95% CI		0.4816, 1.1415
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Emotion

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	81.2229 (16.3319)	82.7410 (15.0234)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	78.9474 (17.4591)	83.7493 (15.1620)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-2.2039 (12.7966)	1.0083 (10.0089)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-1.8355 (1.0684)	1.5462 (1.0303)
95% CI of LS Mean	(-3.9460, 0.2750)	(-0.4890, 3.5815)
P-value within Treatment	0.0878	0.1354
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.3817 (0.9425, 5.8210)
P-value vs Placebo	-	0.0073
Hedge's G (SD)		0.3599 (0.1593)
Hedge's 95% CI		0.0453, 0.6745
Hedge's p-value		0.0252

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Body

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	81.8182 (18.6369)	81.1245 (17.2425)
Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	81.9625 (20.3158)	87.5502 (15.2661)
Absolute Change at Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	0.1443 (13.3057)	6.4257 (13.1148)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	0.2132 (1.1451)	4.2391 (1.1097)
95% CI of LS Mean	(-2.0487, 2.4752)	(2.0472, 6.4310)
P-value within Treatment	0.8525	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.0259 (1.4167, 6.6351)
P-value vs Placebo	-	0.0030
Hedge's G (SD)		0.3975 (0.1590)
Hedge's 95% CI		0.0834, 0.7116
Hedge's p-value		0.0135

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Eat

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	92.6407 (13.0738)	92.7711 (14.9710)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	88.4503 (19.3253)	93.9759 (11.5498)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-4.0936 (16.1109)	1.2048 (12.5146)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-2.8454 (1.1240)	1.1455 (1.0754)
95% CI of LS Mean	(-5.0658, -0.6251)	(-0.9788, 3.2698)
P-value within Treatment	0.0124	0.2884
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.9909 (1.1269, 6.8550)
P-value vs Placebo	-	0.0069
Hedge's G (SD)		0.4054 (0.1596)
Hedge's 95% CI		0.0901, 0.7207
Hedge's p-value		0.0121

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	67.2439 (22.5773)	68.1392 (23.3953)
Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	63.5642 (24.0562)	72.6908 (22.6451)
Absolute Change at Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	-3.6797 (16.3620)	4.5515 (15.3290)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	-1.7627 (1.2824)	2.7158 (1.2528)
95% CI of LS Mean	(-4.2959, 0.7705)	(0.2410, 5.1907)
P-value within Treatment	0.1713	0.0317
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.4785 (1.9394, 7.0176)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.3932 (0.1590)
Hedge's 95% CI		0.0791, 0.7072
Hedge's p-value		0.0145

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Health perception

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	75	80
Mean (SD)	64.0000 (19.9967)	65.0000 (21.0002)
Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	60.7407 (22.7661)	71.1111 (20.2809)
Absolute Change at Week 8		
n	75	80
Mean (SD)	-3.2593 (15.0379)	6.1111 (15.3003)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	75	80
LS Mean (SE)	-2.4584 (1.3719)	6.5884 (1.3400)
95% CI of LS Mean	(-5.1689, 0.2522)	(3.9408, 9.2360)
P-value within Treatment	0.0751	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.0467 (6.0808, 12.0127)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7543 (0.1656)
Hedge's 95% CI		0.4272, 1.0814
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Weight

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	75	80
Mean (SD)	85.3333 (24.0370)	83.7500 (28.0615)
Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	85.5856 (24.7244)	90.8333 (18.3535)
Absolute Change at Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	0.4505 (20.2670)	7.0833 (22.3095)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	74	80
LS Mean (SE)	1.8708 (1.7334)	6.9418 (1.6636)
95% CI of LS Mean	(-1.5541, 5.2958)	(3.6547, 10.2290)
P-value within Treatment	0.2822	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.0710 (0.4486, 9.6934)
P-value vs Placebo	-	0.0319
Hedge's G (SD)		0.3388 (0.1616)
Hedge's 95% CI		0.0194, 0.6581
Hedge's p-value		0.0378

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Digestion

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	83.5498 (17.8989)	83.6680 (17.4683)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	85.9649 (17.9040)	83.9357 (21.1996)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	2.1930 (12.1743)	0.2677 (16.2760)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	2.0204 (1.4012)	-0.2931 (1.3422)
95% CI of LS Mean	(-0.7474, 4.7883)	(-2.9444, 2.3583)
P-value within Treatment	0.1513	0.8275
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-2.3135 (-5.8277, 1.2008)
P-value vs Placebo	-	0.1945
Hedge's G (SD)		-0.1884 (0.1584)
Hedge's 95% CI		-0.5012, 0.1244
Hedge's p-value		0.2360

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Role

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	75	80
Mean (SD)	85.1481 (14.9413)	84.1667 (16.5396)
Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	79.2793 (20.7930)	85.8333 (18.6292)
Absolute Change at Week 8		
n	74	80
Mean (SD)	-5.9685 (17.0905)	1.6667 (15.3143)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	74	80
LS Mean (SE)	-5.2084 (1.5536)	2.2409 (1.4995)
95% CI of LS Mean	(-8.2782, -2.1386)	(-0.7221, 5.2038)
P-value within Treatment	0.0010	0.1372
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.4493 (3.7200, 11.1786)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		0.5536 (0.1636)
Hedge's 95% CI		0.2305, 0.8768
Hedge's p-value		0.0009

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-18 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Social

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	68.4993 (17.6460)	69.6481 (18.2417)
Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	67.6562 (18.5191)	74.8518 (17.3318)
Absolute Change at Week 8		
n	77	83
Mean (SD)	-0.8431 (11.7806)	5.2037 (11.9781)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	83
LS Mean (SE)	0.1068 (1.0524)	3.6846 (1.0198)
95% CI of LS Mean	(-1.9721, 2.1856)	(1.6701, 5.6991)
P-value within Treatment	0.9193	0.0004
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.5778 (1.1223, 6.0333)
P-value vs Placebo	-	0.0049
Hedge's G (SD)		0.3844 (0.1589)
Hedge's 95% CI		0.0705, 0.6983
Hedge's p-value		0.0167

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Respiration

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	70.0617 (16.2333)	70.5159 (16.1229)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	67.1036 (19.8236)	80.1020 (16.4635)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-3.2459 (17.5194)	9.5862 (16.1038)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-1.1890 (1.3630)	9.7752 (1.3132)
95% CI of LS Mean	(-3.8781, 1.5002)	(7.1842, 12.3662)
P-value within Treatment	0.3842	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.9642 (7.7599, 14.1686)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8421 (0.1518)
Hedge's 95% CI		0.5427, 1.1415
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Physical

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	68.8735 (23.7570)	74.3116 (21.7649)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	66.1049 (25.3697)	79.0391 (22.7162)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-2.5593 (17.8405)	4.7275 (19.5521)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-1.5720 (1.5042)	4.6822 (1.4515)
95% CI of LS Mean	(-4.5397, 1.3957)	(1.8184, 7.5459)
P-value within Treatment	0.2974	0.0015
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.2542 (2.9208, 9.5876)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.4349 (0.1471)
Hedge's 95% CI		0.1447, 0.7252
Hedge's p-value		0.0035

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Vitality

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	87	96
Mean (SD)	59.2912 (17.5826)	62.2396 (15.2443)
Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	56.9767 (19.5062)	65.3646 (19.1687)
Absolute Change at Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	-2.2287 (18.8052)	3.1250 (19.9139)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	87	96
LS Mean (SE)	-1.4921 (1.4743)	5.6355 (1.4180)
95% CI of LS Mean	(-4.4014, 1.4172)	(2.8372, 8.4338)
P-value within Treatment	0.3129	0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.1276 (3.8872, 10.3680)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5134 (0.1498)
Hedge's 95% CI		0.2177, 0.8090
Hedge's p-value		0.0008

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Emotion

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	80.3796 (15.6682)	83.4014 (14.9473)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	79.2041 (17.3155)	85.7908 (13.9085)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-1.2547 (12.4431)	2.3895 (9.5875)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-2.3268 (0.9511)	1.8035 (0.9149)
95% CI of LS Mean	(-4.2034, -0.4503)	(-0.0017, 3.6086)
P-value within Treatment	0.0154	0.0502
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.1303 (1.8587, 6.4019)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.4550 (0.1473)
Hedge's 95% CI		0.1644, 0.7456
Hedge's p-value		0.0023

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Body

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	84.1975 (16.9024)	82.6531 (17.4822)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	83.2709 (18.0506)	87.4150 (15.8456)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-0.8739 (12.1051)	4.7619 (11.8323)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-0.0760 (0.9232)	2.2511 (0.8925)
95% CI of LS Mean	(-1.8974, 1.7454)	(0.4902, 4.0121)
P-value within Treatment	0.9345	0.0125
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3271 (0.3059, 4.3484)
P-value vs Placebo	-	0.0246
Hedge's G (SD)		0.2634 (0.1460)
Hedge's 95% CI		-0.0247, 0.5515
Hedge's p-value		0.0729

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Eat

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	93.2099 (12.6516)	93.4240 (13.9853)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	92.3845 (14.9443)	93.0839 (13.0121)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-0.8739 (9.3601)	-0.3401 (10.9907)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-1.1521 (0.9069)	-0.4742 (0.8696)
95% CI of LS Mean	(-2.9413, 0.6371)	(-2.1898, 1.2415)
P-value within Treatment	0.2055	0.5862
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.6779 (-1.6657, 3.0215)
P-value vs Placebo	-	0.5677
Hedge's G (SD)		0.0785 (0.1455)
Hedge's 95% CI		-0.2085, 0.3654
Hedge's p-value		0.5903

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	61.6049 (22.1071)	64.8526 (22.2619)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	60.5493 (23.2714)	69.2744 (21.6302)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	-0.9988 (15.1350)	4.4218 (14.0672)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	-0.6932 (1.1562)	2.7327 (1.1278)
95% CI of LS Mean	(-2.9745, 1.5881)	(0.5072, 4.9581)
P-value within Treatment	0.5495	0.0164
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.4259 (1.2608, 5.5910)
P-value vs Placebo	-	0.0024
Hedge's G (SD)		0.3082 (0.1463)
Hedge's 95% CI		0.0196, 0.5968
Hedge's p-value		0.0365

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Health perception

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	87	96
Mean (SD)	65.5172 (17.6932)	69.0972 (18.4664)
Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	62.4031 (19.5942)	75.2315 (18.4154)
Absolute Change at Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	-3.1008 (15.1153)	6.1343 (15.2833)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	87	96
LS Mean (SE)	-2.6212 (1.2853)	6.5234 (1.2352)
95% CI of LS Mean	(-5.1574, -0.0849)	(4.0859, 8.9609)
P-value within Treatment	0.0429	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.1446 (6.3507, 11.9385)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7559 (0.1526)
Hedge's 95% CI		0.4547, 1.0570
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Weight

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	87	96
Mean (SD)	86.2069 (23.5986)	86.1111 (25.8953)
Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	86.0465 (24.7683)	90.6250 (20.3496)
Absolute Change at Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	0.0000 (20.4524)	4.5139 (22.4884)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	87	96
LS Mean (SE)	1.3644 (1.5996)	5.2602 (1.5256)
95% CI of LS Mean	(-1.7922, 4.5210)	(2.2497, 8.2708)
P-value within Treatment	0.3948	0.0007
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.8958 (-0.1148, 7.9065)
P-value vs Placebo	-	0.0568
Hedge's G (SD)		0.2598 (0.1480)
Hedge's 95% CI		-0.0323, 0.5519
Hedge's p-value		0.0810

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Digestion

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	84.8148 (15.0322)	85.3741 (14.9325)
Week 8		
n	88	97
Mean (SD)	87.2475 (15.0247)	84.4215 (18.8166)
Absolute Change at Week 8		
n	88	97
Mean (SD)	2.1465 (12.1317)	-0.9164 (15.2711)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	1.6604 (1.0940)	0.3594 (1.0499)
95% CI of LS Mean	(-0.4981, 3.8189)	(-1.7120, 2.4309)
P-value within Treatment	0.1308	0.7325
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.3010 (-4.0748, 1.4729)
P-value vs Placebo	-	0.3551
Hedge's G (SD)		-0.1247 (0.1455)
Hedge's 95% CI		-0.4119, 0.1624
Hedge's p-value		0.3925

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Role

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	87	96
Mean (SD)	81.5134 (17.0700)	86.1111 (15.1825)
Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	79.4574 (19.6662)	86.7188 (17.6291)
Absolute Change at Week 8		
n	86	96
Mean (SD)	-2.3256 (14.8880)	0.6076 (14.5721)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	87	96
LS Mean (SE)	-1.6968 (1.3705)	1.3778 (1.3067)
95% CI of LS Mean	(-4.4013, 1.0076)	(-1.2007, 3.9562)
P-value within Treatment	0.2173	0.2931
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0746 (-0.1378, 6.2870)
P-value vs Placebo	-	0.0604
Hedge's G (SD)		0.2393 (0.1479)
Hedge's 95% CI		-0.0526, 0.5312
Hedge's p-value		0.1075

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-19 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Social

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	90	98
Mean (SD)	66.7848 (17.0310)	71.2051 (17.2407)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	67.1669 (17.3004)	75.5264 (17.1809)
Absolute Change at Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	0.5056 (11.1420)	4.3213 (12.4324)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	98
LS Mean (SE)	1.0276 (0.9957)	3.8645 (0.9598)
95% CI of LS Mean	(-0.9369, 2.9921)	(1.9708, 5.7582)
P-value within Treatment	0.3034	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.8369 (0.4345, 5.2393)
P-value vs Placebo	-	0.0212
Hedge's G (SD)		0.2982 (0.1462)
Hedge's 95% CI		0.0097, 0.5867
Hedge's p-value		0.0428

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Respiration

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	67.0814 (20.6048)	64.5944 (19.0629)
Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	66.0397 (20.0790)	74.7795 (16.9649)
Absolute Change at Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	-1.2063 (17.0606)	10.1852 (17.9259)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	-0.3953 (1.5200)	9.9593 (1.6021)
95% CI of LS Mean	(-3.4027, 2.6121)	(6.7894, 13.1292)
P-value within Treatment	0.7952	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.3546 (6.2603, 14.4489)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8096 (0.1797)
Hedge's 95% CI		0.4542, 1.1650
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Physical

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	71.9092 (22.0744)	71.7152 (23.2329)
Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	65.4960 (28.5683)	72.6631 (26.2989)
Absolute Change at Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	-6.4881 (17.3193)	0.9480 (16.2811)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	-4.5831 (1.4718)	2.1128 (1.5538)
95% CI of LS Mean	(-7.4952, -1.6710)	(-0.9613, 5.1870)
P-value within Treatment	0.0023	0.1763
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.6959 (2.4897, 10.9021)
P-value vs Placebo	-	0.0021
Hedge's G (SD)		0.5403 (0.1758)
Hedge's 95% CI		0.1924, 0.8881
Hedge's p-value		0.0026

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Vitality

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	69	59
Mean (SD)	59.1787 (22.6486)	57.7684 (20.9830)
Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	51.8382 (25.2617)	63.2768 (21.2807)
Absolute Change at Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	-6.8627 (18.8793)	5.5085 (18.3497)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	59
LS Mean (SE)	-4.0884 (1.6389)	4.8518 (1.7587)
95% CI of LS Mean	(-7.3325, -0.8442)	(1.3706, 8.3331)
P-value within Treatment	0.0139	0.0067
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.9402 (4.5731, 13.3073)
P-value vs Placebo	-	0.0001
Hedge's G (SD)		0.6577 (0.1816)
Hedge's 95% CI		0.2983, 1.0171
Hedge's p-value		0.0004

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Emotion

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	80.0469 (16.3669)	79.8280 (16.8904)
Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	80.5595 (16.2810)	79.0797 (18.3983)
Absolute Change at Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	0.6071 (11.9091)	-0.7483 (12.0095)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	1.2627 (1.0686)	1.6371 (1.1209)
95% CI of LS Mean	(-0.8517, 3.3771)	(-0.5806, 3.8548)
P-value within Treatment	0.2396	0.1466
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3744 (-2.2731, 3.0219)
P-value vs Placebo	-	0.7785
Hedge's G (SD)		0.0417 (0.1727)
Hedge's 95% CI		-0.2999, 0.3833
Hedge's p-value		0.8094

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Body

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	84.0376 (19.4938)	83.2451 (17.1522)
Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	84.3505 (20.2783)	86.4198 (18.2295)
Absolute Change at Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	0.3130 (13.2766)	3.1746 (14.3113)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	63
LS Mean (SE)	0.0298 (1.3142)	1.9506 (1.3790)
95% CI of LS Mean	(-2.5704, 2.6300)	(-0.7776, 4.6789)
P-value within Treatment	0.9820	0.1596
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9208 (-1.1296, 4.9713)
P-value vs Placebo	-	0.2123
Hedge's G (SD)		0.1734 (0.1724)
Hedge's 95% CI		-0.1677, 0.5145
Hedge's p-value		0.3164

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Eat

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	93.5837 (13.3679)	92.4162 (15.3059)
Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	88.2540 (19.7394)	91.3580 (18.2295)
Absolute Change at Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	-5.2381 (16.5694)	-1.0582 (17.1338)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	-3.4619 (1.4039)	-1.1182 (1.4746)
95% CI of LS Mean	(-6.2397, -0.6841)	(-4.0358, 1.7995)
P-value within Treatment	0.0150	0.4497
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3437 (-1.1722, 5.8597)
P-value vs Placebo	-	0.1879
Hedge's G (SD)		0.1987 (0.1731)
Hedge's 95% CI		-0.1437, 0.5411
Hedge's p-value		0.2530

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	64.1628 (21.4301)	62.6102 (21.1480)
Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	62.6761 (24.1648)	64.1975 (25.4348)
Absolute Change at Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	-1.4867 (15.3719)	1.5873 (17.8334)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	63
LS Mean (SE)	-0.0800 (1.4634)	2.2996 (1.5495)
95% CI of LS Mean	(-2.9753, 2.8153)	(-0.7659, 5.3650)
P-value within Treatment	0.9565	0.1402
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3796 (-1.4404, 6.1996)
P-value vs Placebo	-	0.2182
Hedge's G (SD)		0.1921 (0.1725)
Hedge's 95% CI		-0.1491, 0.5333
Hedge's p-value		0.2674

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Health perception

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	69	59
Mean (SD)	61.8357 (25.2423)	60.8286 (22.8229)
Week 8		
n	69	59
Mean (SD)	58.9372 (25.9395)	65.5367 (23.0400)
Absolute Change at Week 8		
n	69	59
Mean (SD)	-2.8986 (15.2028)	4.7081 (14.9076)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	69	59
LS Mean (SE)	-2.9957 (1.4388)	5.1698 (1.5515)
95% CI of LS Mean	(-5.8435, -0.1478)	(2.0989, 8.2407)
P-value within Treatment	0.0394	0.0011
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.1655 (4.4087, 11.9222)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6800 (0.1813)
Hedge's 95% CI		0.3212, 1.0388
Hedge's p-value		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Weight

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	69	59
Mean (SD)	89.8551 (19.2204)	88.7006 (22.8356)
Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	88.7255 (22.0133)	92.0904 (16.7686)
Absolute Change at Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	-0.9804 (15.2052)	3.3898 (20.2427)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	59
LS Mean (SE)	-0.7031 (1.6416)	2.2510 (1.7595)
95% CI of LS Mean	(-3.9526, 2.5464)	(-1.2319, 5.7339)
P-value within Treatment	0.6692	0.2032
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9541 (-2.2320, 8.1402)
P-value vs Placebo	-	0.2607
Hedge's G (SD)		0.2171 (0.1774)
Hedge's 95% CI		-0.1340, 0.5681
Hedge's p-value		0.2233

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Digestion

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	82.0031 (19.4606)	82.3633 (18.6817)
Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	84.2857 (17.9951)	82.0106 (20.9709)
Absolute Change at Week 8		
n	70	63
Mean (SD)	2.0635 (12.3022)	-0.3527 (12.9282)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	2.1995 (1.3691)	-2.2708 (1.4420)
95% CI of LS Mean	(-0.5093, 4.9084)	(-5.1238, 0.5822)
P-value within Treatment	0.1106	0.1178
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-4.4704 (-8.0892, -0.8515)
P-value vs Placebo	-	0.0162
Hedge's G (SD)		-0.3882 (0.1743)
Hedge's 95% CI		-0.7330, -0.0434
Hedge's p-value		0.0277

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Role

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	69	59
Mean (SD)	84.8229 (15.0313)	80.3672 (18.1629)
Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	79.2892 (19.5032)	80.6497 (18.5979)
Absolute Change at Week 8		
n	68	59
Mean (SD)	-5.6373 (14.6434)	0.2825 (14.0952)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	59
LS Mean (SE)	-3.8259 (1.2928)	-0.1260 (1.3912)
95% CI of LS Mean	(-6.3850, -1.2668)	(-2.8798, 2.6278)
P-value within Treatment	0.0037	0.9280
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.6999 (0.2044, 7.1954)
P-value vs Placebo	-	0.0383
Hedge's G (SD)		0.3446 (0.1782)
Hedge's 95% CI		-0.0080, 0.6972
Hedge's p-value		0.0554

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-20 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Social

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	68.2204 (19.9252)	67.9516 (18.2303)
Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	66.6108 (21.8557)	70.4837 (18.1741)
Absolute Change at Week 8		
n	71	63
Mean (SD)	-1.6097 (12.6102)	2.5321 (12.5137)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	71	63
LS Mean (SE)	-0.7528 (1.1613)	2.1706 (1.2202)
95% CI of LS Mean	(-3.0505, 1.5448)	(-0.2433, 4.5846)
P-value within Treatment	0.5180	0.0776
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9235 (0.1894, 5.6576)
P-value vs Placebo	-	0.0365
Hedge's G (SD)		0.2985 (0.1731)
Hedge's 95% CI		-0.0438, 0.6408
Hedge's p-value		0.0869

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Respiration

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	69.8810 (17.6801)	68.0108 (14.3832)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	65.5952 (19.7344)	75.9409 (15.7372)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-4.2857 (18.6350)	7.9301 (15.6800)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-3.3922 (1.4690)	9.2194 (1.5568)
95% CI of LS Mean	(-6.2988, -0.4856)	(6.1391, 12.2997)
P-value within Treatment	0.0225	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.6116 (8.7068, 16.5164)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.0215 (0.1844)
Hedge's 95% CI		0.6566, 1.3864
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Physical

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	68.0754 (23.7716)	69.7517 (21.6310)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	59.9008 (26.9128)	74.0591 (24.1596)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-8.1746 (18.0943)	4.3075 (18.4925)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-5.8438 (1.8302)	4.5718 (1.9405)
95% CI of LS Mean	(-9.4652, -2.2225)	(0.7322, 8.4114)
P-value within Treatment	0.0018	0.0200
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.4156 (5.4858, 15.3454)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6770 (0.1783)
Hedge's 95% CI		0.3242, 1.0298
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Vitality

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	67	60
Mean (SD)	58.4577 (19.8634)	60.5556 (15.9350)
Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	51.3682 (21.5945)	64.3056 (18.6712)
Absolute Change at Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	-7.0896 (19.3134)	3.7500 (20.9488)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	60
LS Mean (SE)	-4.7820 (1.6855)	6.0366 (1.7744)
95% CI of LS Mean	(-8.1183, -1.4457)	(2.5243, 9.5489)
P-value within Treatment	0.0053	0.0009
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.8186 (6.4414, 15.1957)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7808 (0.1833)
Hedge's 95% CI		0.4180, 1.1437
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Emotion

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	78.4405 (16.2774)	81.5995 (15.7467)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	79.3095 (17.5520)	82.7074 (14.6586)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	0.8690 (13.3125)	1.1079 (10.8122)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.1301 (1.1966)	1.7192 (1.2589)
95% CI of LS Mean	(-2.4979, 2.2376)	(-0.7717, 4.2102)
P-value within Treatment	0.9136	0.1744
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.8494 (-1.0836, 4.7823)
P-value vs Placebo	-	0.2113
Hedge's G (SD)		0.1845 (0.1738)
Hedge's 95% CI		-0.1593, 0.5283
Hedge's p-value		0.2903

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Body

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	81.5873 (19.0004)	79.5699 (18.3507)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	81.5873 (20.5390)	83.8710 (19.4726)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	0.0000 (13.1060)	4.3011 (14.5575)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.3968 (1.2257)	1.9747 (1.2902)
95% CI of LS Mean	(-2.8222, 2.0286)	(-0.5781, 4.5276)
P-value within Treatment	0.7467	0.1283
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3715 (-0.6860, 5.4291)
P-value vs Placebo	-	0.1264
Hedge's G (SD)		0.2309 (0.1740)
Hedge's 95% CI		-0.1133, 0.5751
Hedge's p-value		0.1867

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Eat

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	92.6984 (13.3609)	92.4731 (15.9404)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	90.7937 (17.8432)	92.2939 (15.6604)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-1.9048 (11.1868)	-0.1792 (14.7147)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-2.0764 (1.1926)	0.1597 (1.2631)
95% CI of LS Mean	(-4.4361, 0.2833)	(-2.3395, 2.6590)
P-value within Treatment	0.0841	0.8996
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.2362 (-0.9366, 5.4090)
P-value vs Placebo	-	0.1647
Hedge's G (SD)		0.2232 (0.1739)
Hedge's 95% CI		-0.1209, 0.5673
Hedge's p-value		0.2018

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	61.7460 (21.7038)	60.3943 (21.5397)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	58.8889 (23.5018)	63.9785 (21.4516)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-2.8571 (14.2425)	3.5842 (14.6157)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-0.8510 (1.3140)	3.4745 (1.3786)
95% CI of LS Mean	(-3.4510, 1.7491)	(0.7468, 6.2023)
P-value within Treatment	0.5184	0.0130
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.3255 (1.2449, 7.4061)
P-value vs Placebo	-	0.0068
Hedge's G (SD)		0.3935 (0.1751)
Hedge's 95% CI		0.0471, 0.7399
Hedge's p-value		0.0263

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Health perception

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	67	60
Mean (SD)	63.8474 (20.1327)	63.1481 (19.8858)
Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	58.8723 (21.7986)	69.6296 (22.6758)
Absolute Change at Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	-4.9751 (12.1229)	6.4815 (15.7523)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	60
LS Mean (SE)	-4.0412 (1.4321)	6.6240 (1.5002)
95% CI of LS Mean	(-6.8760, -1.2063)	(3.6545, 9.5935)
P-value within Treatment	0.0056	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.6651 (7.2235, 14.1067)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9081 (0.1856)
Hedge's 95% CI		0.5407, 1.2755
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Weight

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	67	60
Mean (SD)	83.5821 (24.1858)	83.3333 (29.7510)
Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	83.0846 (27.4464)	92.2222 (15.4854)
Absolute Change at Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	-0.4975 (20.5091)	8.8889 (24.4462)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	60
LS Mean (SE)	1.1250 (1.9494)	8.7024 (2.0579)
95% CI of LS Mean	(-2.7338, 4.9838)	(4.6289, 12.7760)
P-value within Treatment	0.5649	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.5774 (1.6810, 13.4738)
P-value vs Placebo	-	0.0124
Hedge's G (SD)		0.4722 (0.1791)
Hedge's 95% CI		0.1177, 0.8268
Hedge's p-value		0.0094

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Digestion

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	83.1746 (17.3110)	84.9462 (16.1074)
Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	84.1270 (16.4447)	84.8816 (16.1057)
Absolute Change at Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	0.9524 (11.1501)	0.0000 (12.5051)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	1.3320 (1.1371)	0.4683 (1.2053)
95% CI of LS Mean	(-0.9180, 3.5819)	(-1.9166, 2.8531)
P-value within Treatment	0.2436	0.6983
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.8637 (-3.9264, 2.1990)
P-value vs Placebo	-	0.5761
Hedge's G (SD)		-0.0904 (0.1735)
Hedge's 95% CI		-0.4336, 0.2528
Hedge's p-value		0.6033

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Role

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	67	60
Mean (SD)	81.5920 (15.7939)	82.0833 (15.2525)
Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	77.2388 (19.8151)	83.0556 (19.6465)
Absolute Change at Week 8		
n	67	60
Mean (SD)	-4.3532 (16.1119)	0.9722 (14.7237)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	60
LS Mean (SE)	-2.8283 (1.5519)	0.7364 (1.6276)
95% CI of LS Mean	(-5.9002, 0.2435)	(-2.4853, 3.9581)
P-value within Treatment	0.0708	0.6518
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.5647 (-0.2214, 7.3507)
P-value vs Placebo	-	0.0646
Hedge's G (SD)		0.2799 (0.1775)
Hedge's 95% CI		-0.0715, 0.6313
Hedge's p-value		0.1174

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-21 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Social

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	67.3741 (18.8905)	68.7967 (18.3114)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	66.3673 (20.2014)	72.9007 (18.9568)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-1.0068 (9.8797)	4.1039 (12.8525)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	0.4948 (1.1614)	3.2036 (1.2269)
95% CI of LS Mean	(-1.8032, 2.7928)	(0.7759, 5.6312)
P-value within Treatment	0.6708	0.0101
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7088 (-0.2287, 5.6462)
P-value vs Placebo	-	0.0701
Hedge's G (SD)		0.2779 (0.1742)
Hedge's 95% CI		-0.0668, 0.6226
Hedge's p-value		0.1131

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Respiration

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	67.8755 (18.7964)	68.3165 (19.2902)
Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	67.4532 (20.0674)	79.3210 (17.4026)
Absolute Change at Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	-0.8240 (16.1053)	11.0045 (17.4185)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	99
LS Mean (SE)	1.0665 (1.3939)	10.3054 (1.3328)
95% CI of LS Mean	(-1.6835, 3.8165)	(7.6758, 12.9349)
P-value within Treatment	0.4452	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.2389 (5.8878, 12.5900)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6948 (0.1494)
Hedge's 95% CI		0.4001, 0.9895
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Physical

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	71.8559 (22.3979)	75.5151 (22.5573)
Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	70.5056 (25.8017)	78.1004 (24.3836)
Absolute Change at Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	-1.2328 (16.7982)	2.5854 (18.3755)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	99
LS Mean (SE)	-0.7957 (1.3370)	3.3393 (1.2788)
95% CI of LS Mean	(-3.4335, 1.8421)	(0.8163, 5.8624)
P-value within Treatment	0.5525	0.0098
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.1350 (0.9989, 7.2711)
P-value vs Placebo	-	0.0104
Hedge's G (SD)		0.3241 (0.1460)
Hedge's 95% CI		0.0361, 0.6122
Hedge's p-value		0.0276

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Vitality

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	95
Mean (SD)	59.8315 (20.0442)	60.5263 (18.8393)
Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	57.2797 (22.6194)	64.7368 (20.8228)
Absolute Change at Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	-2.1073 (18.4255)	4.2105 (18.3089)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	95
LS Mean (SE)	-0.9289 (1.4698)	4.9085 (1.4238)
95% CI of LS Mean	(-3.8293, 1.9714)	(2.0988, 7.7182)
P-value within Treatment	0.5282	0.0007
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.8374 (2.5180, 9.1569)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.4202 (0.1490)
Hedge's 95% CI		0.1263, 0.7141
Hedge's p-value		0.0053

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Emotion

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	81.6117 (15.6079)	82.2559 (15.8781)
Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	80.1873 (16.3274)	83.4512 (17.0084)
Absolute Change at Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	-1.4607 (11.2341)	1.1953 (10.6447)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	99
LS Mean (SE)	-1.2982 (0.8837)	1.7619 (0.8461)
95% CI of LS Mean	(-3.0418, 0.4453)	(0.0926, 3.4312)
P-value within Treatment	0.1435	0.0387
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0601 (0.9928, 5.1274)
P-value vs Placebo	-	0.0041
Hedge's G (SD)		0.3627 (0.1463)
Hedge's 95% CI		0.0742, 0.6513
Hedge's p-value		0.0140

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Body

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	86.0806 (17.1008)	84.9607 (16.3664)
Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	85.4321 (17.6780)	89.0011 (14.5907)
Absolute Change at Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	-0.6173 (12.2807)	4.0404 (11.7132)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	99
LS Mean (SE)	0.1056 (0.9554)	2.1120 (0.9289)
95% CI of LS Mean	(-1.7792, 1.9905)	(0.2792, 3.9449)
P-value within Treatment	0.9121	0.0242
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0064 (0.1272, 3.8856)
P-value vs Placebo	-	0.0368
Hedge's G (SD)		0.2177 (0.1451)
Hedge's 95% CI		-0.0685, 0.5039
Hedge's p-value		0.1352

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Eat

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	93.8950 (12.6430)	93.3782 (13.5544)
Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	90.3870 (16.9331)	92.4804 (15.0441)
Absolute Change at Week 8		
n	89	99
Mean (SD)	-3.4956 (14.5639)	-0.8979 (13.0581)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	99
LS Mean (SE)	-2.2895 (1.0424)	-1.4860 (0.9985)
95% CI of LS Mean	(-4.3460, -0.2330)	(-3.4560, 0.4840)
P-value within Treatment	0.0293	0.1384
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.8035 (-1.6459, 3.2530)
P-value vs Placebo	-	0.5161
Hedge's G (SD)		0.0807 (0.1451)
Hedge's 95% CI		-0.2055, 0.3670
Hedge's p-value		0.5787

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	63.4921 (21.9293)	66.2177 (21.7593)
Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	63.5185 (23.6444)	69.3603 (24.1818)
Absolute Change at Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	0.0617 (15.8562)	3.1425 (16.3454)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	99
LS Mean (SE)	0.0860 (1.2887)	1.8611 (1.2469)
95% CI of LS Mean	(-2.4563, 2.6283)	(-0.5991, 4.3212)
P-value within Treatment	0.9469	0.1373
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.7751 (-0.9541, 4.5042)
P-value vs Placebo	-	0.1992
Hedge's G (SD)		0.1431 (0.1448)
Hedge's 95% CI		-0.1426, 0.4288
Hedge's p-value		0.3243

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Health perception

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	95
Mean (SD)	63.9201 (22.3658)	67.7193 (20.8862)
Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	62.3737 (23.2478)	72.7485 (19.5005)
Absolute Change at Week 8		
n	88	95
Mean (SD)	-1.5152 (16.9459)	5.0292 (14.7449)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	89	95
LS Mean (SE)	-1.8957 (1.3128)	5.8201 (1.2736)
95% CI of LS Mean	(-4.4862, 0.6948)	(3.3069, 8.3333)
P-value within Treatment	0.1505	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.7158 (4.6534, 10.7782)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6197 (0.1504)
Hedge's 95% CI		0.3229, 0.9165
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Weight

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	95
Mean (SD)	91.0112 (19.3088)	89.4737 (20.7787)
Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	90.4215 (19.6270)	90.5263 (21.0050)
Absolute Change at Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	-0.3831 (16.4672)	1.0526 (19.1131)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	95
LS Mean (SE)	0.5292 (1.3992)	0.9158 (1.3513)
95% CI of LS Mean	(-2.2319, 3.2902)	(-1.7507, 3.5824)
P-value within Treatment	0.7057	0.4988
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3867 (-3.0143, 3.7876)
P-value vs Placebo	-	0.8221
Hedge's G (SD)		0.0293 (0.1473)
Hedge's 95% CI		-0.2615, 0.3200
Hedge's p-value		0.8427

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Digestion

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	83.8828 (17.0743)	83.7262 (16.8219)
Week 8		
n	88	99
Mean (SD)	87.3737 (16.3492)	82.6038 (21.5991)
Absolute Change at Week 8		
n	88	99
Mean (SD)	3.0303 (12.9102)	-1.1223 (15.4299)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	90	99
LS Mean (SE)	2.3856 (1.2449)	-1.3247 (1.1873)
95% CI of LS Mean	(-0.0705, 4.8416)	(-3.6671, 1.0177)
P-value within Treatment	0.0569	0.2660
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.7103 (-6.8522, -0.5684)
P-value vs Placebo	-	0.0210
Hedge's G (SD)		-0.3129 (0.1459)
Hedge's 95% CI		-0.6008, -0.0249
Hedge's p-value		0.0334

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Role

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	95
Mean (SD)	84.0200 (16.5679)	85.0877 (17.3143)
Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	81.0345 (19.2600)	85.2632 (17.2527)
Absolute Change at Week 8		
n	87	95
Mean (SD)	-3.3525 (13.8315)	0.1754 (14.1744)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	95
LS Mean (SE)	-2.5781 (1.2378)	0.7871 (1.1868)
95% CI of LS Mean	(-5.0206, -0.1357)	(-1.5548, 3.1289)
P-value within Treatment	0.0387	0.5080
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.3652 (0.0231, 6.7073)
P-value vs Placebo	-	0.0485
Hedge's G (SD)		0.2892 (0.1481)
Hedge's 95% CI		-0.0031, 0.5814
Hedge's p-value		0.0524

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-22 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Social

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	91	99
Mean (SD)	67.4516 (17.9705)	70.6429 (17.2792)
Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	67.3501 (18.8404)	73.9618 (16.9400)
Absolute Change at Week 8		
n	90	99
Mean (SD)	0.0132 (13.1785)	3.3189 (12.2577)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	99
LS Mean (SE)	0.0572 (1.0046)	3.0916 (0.9673)
95% CI of LS Mean	(-1.9247, 2.0390)	(1.1833, 4.9999)
P-value within Treatment	0.9547	0.0016
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0344 (0.7329, 5.3359)
P-value vs Placebo	-	0.0104
Hedge's G (SD)		0.3147 (0.1455)
Hedge's 95% CI		0.0276, 0.6018
Hedge's p-value		0.0319

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Respiration

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	67.6329 (18.0182)	67.9051 (17.2132)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	64.1636 (19.5853)	77.2569 (16.9293)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-3.7241 (16.9938)	9.3519 (15.7809)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-1.9967 (1.2882)	10.1933 (1.2635)
95% CI of LS Mean	(-4.5383, 0.5448)	(7.7005, 12.6861)
P-value within Treatment	0.1229	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.1900 (8.9493, 15.4308)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.9816 (0.1539)
Hedge's 95% CI		0.6781, 1.2852
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Physical

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	68.8406 (22.2502)	70.2794 (21.6614)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	61.1722 (26.9235)	72.6707 (25.4328)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-7.4634 (20.0454)	2.3913 (20.9542)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-5.3147 (1.5197)	3.9930 (1.4908)
95% CI of LS Mean	(-8.3129, -2.3164)	(1.0518, 6.9341)
P-value within Treatment	0.0006	0.0081
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.3076 (5.5084, 13.1069)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6353 (0.1490)
Hedge's 95% CI		0.3414, 0.9292
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Vitality

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	95
Mean (SD)	58.6957 (18.9351)	60.4386 (16.2614)
Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	52.0147 (21.7073)	64.6491 (18.9373)
Absolute Change at Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	-6.5934 (19.6621)	4.2105 (19.0213)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	-4.4871 (1.4511)	5.7991 (1.4300)
95% CI of LS Mean	(-7.3502, -1.6241)	(2.9777, 8.6205)
P-value within Treatment	0.0023	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.2862 (6.7585, 13.8139)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7355 (0.1506)
Hedge's 95% CI		0.4385, 1.0326
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Emotion

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	79.2754 (16.6983)	82.0660 (15.6623)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	77.8755 (17.7744)	82.8472 (15.3781)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-1.4652 (13.2889)	0.7812 (10.3335)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-1.3946 (0.9683)	1.0285 (0.9513)
95% CI of LS Mean	(-3.3050, 0.5158)	(-0.8483, 2.9053)
P-value within Treatment	0.1515	0.2810
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4231 (0.1745, 4.6717)
P-value vs Placebo	-	0.0351
Hedge's G (SD)		0.2594 (0.1459)
Hedge's 95% CI		-0.0285, 0.5473
Hedge's p-value		0.0771

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Body

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	82.2464 (18.4944)	82.7546 (16.9753)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	81.5629 (19.5435)	86.3426 (16.2405)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-0.6105 (13.5944)	3.5880 (13.5360)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-0.2244 (1.0636)	1.7141 (1.0458)
95% CI of LS Mean	(-2.3228, 1.8741)	(-0.3492, 3.7774)
P-value within Treatment	0.8332	0.1029
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9384 (-0.5270, 4.4038)
P-value vs Placebo	-	0.1216
Hedge's G (SD)		0.1888 (0.1456)
Hedge's 95% CI		-0.0985, 0.4761
Hedge's p-value		0.1964

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Eat

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	93.5990 (12.5701)	93.2870 (14.6414)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	90.7204 (17.1545)	93.5185 (13.9307)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-2.9304 (13.0247)	0.2315 (12.0621)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-2.5325 (0.9855)	0.3522 (0.9662)
95% CI of LS Mean	(-4.4768, -0.5883)	(-1.5539, 2.2584)
P-value within Treatment	0.0110	0.7158
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.8848 (0.3602, 5.4093)
P-value vs Placebo	-	0.0256
Hedge's G (SD)		0.3037 (0.1462)
Hedge's 95% CI		0.0154, 0.5921
Hedge's p-value		0.0391

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	57.7295 (20.0555)	60.6481 (20.7661)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	54.2125 (23.5315)	62.9630 (23.3440)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-3.4188 (14.9707)	2.3148 (15.5402)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-2.2709 (1.1747)	1.8724 (1.1544)
95% CI of LS Mean	(-4.5885, 0.0468)	(-0.4051, 4.1498)
P-value within Treatment	0.0548	0.1065
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.1432 (1.3464, 6.9401)
P-value vs Placebo	-	0.0042
Hedge's G (SD)		0.3655 (0.1465)
Hedge's 95% CI		0.0765, 0.6546
Hedge's p-value		0.0135

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Health perception

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	95
Mean (SD)	60.9903 (19.1031)	65.1462 (19.2866)
Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	56.5324 (20.3972)	70.1754 (20.1949)
Absolute Change at Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	-4.3956 (15.7029)	5.0292 (16.2694)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	-4.1701 (1.2554)	5.7128 (1.2368)
95% CI of LS Mean	(-6.6470, -1.6932)	(3.2725, 8.1531)
P-value within Treatment	0.0011	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.8830 (6.8595, 12.9064)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.8169 (0.1517)
Hedge's 95% CI		0.5177, 1.1162
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Weight

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	95
Mean (SD)	85.8696 (23.3012)	86.6667 (25.4510)
Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	86.0806 (24.3766)	91.9298 (18.0070)
Absolute Change at Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	0.3663 (20.7837)	5.2632 (22.9687)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	1.6501 (1.4254)	6.6408 (1.4038)
95% CI of LS Mean	(-1.1621, 4.4624)	(3.8710, 9.4106)
P-value within Treatment	0.2485	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.9906 (0.8861, 9.0952)
P-value vs Placebo	-	0.0175
Hedge's G (SD)		0.3634 (0.1469)
Hedge's 95% CI		0.0736, 0.6532
Hedge's p-value		0.0143

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Digestion

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	84.4203 (16.8838)	85.3009 (14.9936)
Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	86.8132 (15.0820)	85.4971 (15.5516)
Absolute Change at Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	2.1978 (10.7624)	0.2339 (14.0339)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	1.6950 (1.0454)	0.2092 (1.0259)
95% CI of LS Mean	(-0.3675, 3.7575)	(-1.8149, 2.2332)
P-value within Treatment	0.1066	0.8387
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-1.4858 (-4.0735, 1.1019)
P-value vs Placebo	-	0.2574
Hedge's G (SD)		-0.1474 (0.1455)
Hedge's 95% CI		-0.4345, 0.1397
Hedge's p-value		0.3124

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Role

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	95
Mean (SD)	81.7029 (15.3927)	83.3333 (15.8487)
Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	77.2894 (19.4867)	82.8947 (19.6515)
Absolute Change at Week 8		
n	91	95
Mean (SD)	-4.6703 (17.2674)	-0.4386 (16.0050)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	95
LS Mean (SE)	-2.8174 (1.2896)	1.0944 (1.2727)
95% CI of LS Mean	(-5.3618, -0.2729)	(-1.4167, 3.6055)
P-value within Treatment	0.0302	0.3910
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.9118 (1.0388, 6.7847)
P-value vs Placebo	-	0.0082
Hedge's G (SD)		0.3145 (0.1466)
Hedge's 95% CI		0.0253, 0.6037
Hedge's p-value		0.0332

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-23 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Social

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	92	96
Mean (SD)	65.2899 (17.0941)	68.2655 (16.5675)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	64.0598 (18.4504)	72.3958 (17.4839)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-1.0928 (13.5917)	4.1303 (12.7396)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	92	96
LS Mean (SE)	-0.4049 (1.0195)	3.1967 (1.0022)
95% CI of LS Mean	(-2.4163, 1.6066)	(1.2193, 5.1741)
P-value within Treatment	0.6917	0.0017
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.6016 (1.1644, 6.0388)
P-value vs Placebo	-	0.0043
Hedge's G (SD)		0.3660 (0.1465)
Hedge's 95% CI		0.0770, 0.6551
Hedge's p-value		0.0134

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Respiration

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	70.2335 (18.6746)	68.6325 (18.0804)
Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	69.9428 (19.9336)	79.1453 (16.7037)
Absolute Change at Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	-0.5065 (17.6458)	10.5128 (18.2778)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	65
LS Mean (SE)	0.5440 (1.6508)	9.4905 (1.6807)
95% CI of LS Mean	(-2.7223, 3.8103)	(6.1652, 12.8157)
P-value within Treatment	0.7423	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.9465 (4.8763, 13.0167)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6549 (0.1771)
Hedge's 95% CI		0.3046, 1.0052
Hedge's p-value		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Physical

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	72.0411 (24.0255)	77.7503 (22.6851)
Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	72.0792 (25.3626)	82.2650 (21.4615)
Absolute Change at Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	-0.0408 (12.8150)	4.5147 (13.7937)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	65
LS Mean (SE)	0.2137 (1.5383)	3.6340 (1.5682)
95% CI of LS Mean	(-2.8300, 3.2574)	(0.5313, 6.7366)
P-value within Treatment	0.8897	0.0221
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.4202 (-0.4910, 7.3315)
P-value vs Placebo	-	0.0856
Hedge's G (SD)		0.2685 (0.1733)
Hedge's 95% CI		-0.0742, 0.6112
Hedge's p-value		0.1236

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Vitality

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	64	60
Mean (SD)	60.0260 (21.3716)	60.6944 (19.9512)
Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	58.5979 (22.7465)	64.4444 (21.6366)
Absolute Change at Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	-0.9259 (17.3974)	3.7500 (19.9118)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	60
LS Mean (SE)	0.0806 (1.7254)	4.6664 (1.7586)
95% CI of LS Mean	(-3.3362, 3.4975)	(1.1841, 8.1487)
P-value within Treatment	0.9628	0.0091
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.5858 (0.4885, 8.6830)
P-value vs Placebo	-	0.0289
Hedge's G (SD)		0.3336 (0.1805)
Hedge's 95% CI		-0.0238, 0.6910
Hedge's p-value		0.0670

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Emotion

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	81.5097 (14.8689)	81.9103 (16.0780)
Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	82.3775 (15.2217)	83.6337 (17.2247)
Absolute Change at Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	0.9436 (10.5290)	1.7234 (11.2203)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	65
LS Mean (SE)	0.1809 (1.0510)	2.6255 (1.0698)
95% CI of LS Mean	(-1.8986, 2.2604)	(0.5089, 4.7421)
P-value within Treatment	0.8636	0.0155
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4447 (-0.1534, 5.0427)
P-value vs Placebo	-	0.0647
Hedge's G (SD)		0.2811 (0.1733)
Hedge's 95% CI		-0.0618, 0.6240
Hedge's p-value		0.1072

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Body

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	86.6345 (17.2111)	83.0769 (17.9062)
Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	86.6345 (18.0353)	88.0342 (17.6020)
Absolute Change at Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	0.0000 (11.2733)	4.9573 (11.7901)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	69	65
LS Mean (SE)	0.4098 (1.0926)	2.8657 (1.1105)
95% CI of LS Mean	(-1.7523, 2.5719)	(0.6685, 5.0629)
P-value within Treatment	0.7082	0.0110
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4559 (0.1760, 4.7358)
P-value vs Placebo	-	0.0353
Hedge's G (SD)		0.2708 (0.1727)
Hedge's 95% CI		-0.0707, 0.6124
Hedge's p-value		0.1192

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Eat

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	93.0757 (13.4879)	92.6496 (14.3368)
Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	90.3595 (17.5844)	90.7692 (16.9614)
Absolute Change at Week 8		
n	68	65
Mean (SD)	-2.6144 (13.4541)	-1.8803 (15.7832)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	65
LS Mean (SE)	-1.6129 (1.3135)	-2.2922 (1.3373)
95% CI of LS Mean	(-4.2117, 0.9859)	(-4.9381, 0.3537)
P-value within Treatment	0.2217	0.0889
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.6793 (-3.9269, 2.5684)
P-value vs Placebo	-	0.6781
Hedge's G (SD)		-0.0625 (0.1725)
Hedge's 95% CI		-0.4038, 0.2788
Hedge's p-value		0.7178

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Treatment burden

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	69.4042 (22.3368)	68.8889 (22.4983)
Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	71.0950 (20.1794)	73.6752 (21.7457)
Absolute Change at Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	1.6908 (15.1039)	4.7863 (15.8320)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	69	65
LS Mean (SE)	1.9016 (1.4040)	3.4984 (1.4268)
95% CI of LS Mean	(-0.8766, 4.6799)	(0.6754, 6.3213)
P-value within Treatment	0.1780	0.0156
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.5967 (-1.2987, 4.4921)
P-value vs Placebo	-	0.2741
Hedge's G (SD)		0.1370 (0.1721)
Hedge's 95% CI		-0.2033, 0.4774
Hedge's p-value		0.4272

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmr-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Health perception

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	64	60
Mean (SD)	68.0556 (23.7978)	67.2222 (22.5424)
Week 8		
n	64	60
Mean (SD)	67.0139 (24.3246)	73.7037 (21.6467)
Absolute Change at Week 8		
n	64	60
Mean (SD)	-1.0417 (14.0989)	6.4815 (13.1455)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	64	60
LS Mean (SE)	-1.2841 (1.4910)	6.8861 (1.5235)
95% CI of LS Mean	(-4.2368, 1.6686)	(3.8694, 9.9027)
P-value within Treatment	0.3909	<0.0001
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.1702 (4.8267, 11.5137)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6842 (0.1838)
Hedge's 95% CI		0.3204, 1.0481
Hedge's p-value		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Weight

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	64	60
Mean (SD)	90.6250 (19.2163)	87.7778 (23.7427)
Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	88.8889 (22.4007)	90.0000 (20.6304)
Absolute Change at Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	-1.5873 (13.9489)	2.2222 (19.2776)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	60
LS Mean (SE)	-1.0536 (1.8938)	0.1238 (1.9385)
95% CI of LS Mean	(-4.8037, 2.6964)	(-3.7147, 3.9624)
P-value within Treatment	0.5790	0.9492
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.1775 (-3.6684, 6.0233)
P-value vs Placebo	-	0.6298
Hedge's G (SD)		0.0779 (0.1793)
Hedge's 95% CI		-0.2772, 0.4329
Hedge's p-value		0.6648

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Digestion

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	82.4477 (17.5067)	82.5641 (18.5269)
Week 8		
n	67	65
Mean (SD)	84.7430 (18.1274)	80.5128 (24.2981)
Absolute Change at Week 8		
n	67	65
Mean (SD)	1.9900 (13.9377)	-2.0513 (14.8153)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	68	65
LS Mean (SE)	2.2379 (1.4181)	-1.7395 (1.4486)
95% CI of LS Mean	(-0.5680, 5.0438)	(-4.6056, 1.1266)
P-value within Treatment	0.1170	0.2320
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-3.9774 (-7.7888, -0.1660)
P-value vs Placebo	-	0.0410
Hedge's G (SD)		-0.3384 (0.1737)
Hedge's 95% CI		-0.6820, 0.0053
Hedge's p-value		0.0536

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Role

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	64	60
Mean (SD)	84.8090 (17.3293)	84.8611 (17.7270)
Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	82.4074 (19.3482)	86.8056 (15.4417)
Absolute Change at Week 8		
n	63	60
Mean (SD)	-2.5132 (10.3300)	1.9444 (11.2084)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	60
LS Mean (SE)	-3.0539 (1.3676)	0.5412 (1.4027)
95% CI of LS Mean	(-5.7619, -0.3460)	(-2.2363, 3.3188)
P-value within Treatment	0.0274	0.7003
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.5952 (-0.3434, 7.5337)
P-value vs Placebo	-	0.0730
Hedge's G (SD)		0.3290 (0.1805)
Hedge's 95% CI		-0.0283, 0.6863
Hedge's p-value		0.0708

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 01-24 qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in CFQ-R Domains to the Average of Week 4 and Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Social

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	69	65
Mean (SD)	70.2553 (19.6006)	72.3932 (19.0013)
Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	70.6924 (20.0823)	75.2625 (17.9964)
Absolute Change at Week 8		
n	69	65
Mean (SD)	0.4371 (9.0054)	2.8694 (12.0834)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	69	65
LS Mean (SE)	0.9815 (1.1038)	2.9726 (1.1280)
95% CI of LS Mean	(-1.2024, 3.1654)	(0.7408, 5.2043)
P-value within Treatment	0.3756	0.0094
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9911 (-0.5987, 4.5808)
P-value vs Placebo	-	0.1297
Hedge's G (SD)		0.2168 (0.1724)
Hedge's 95% CI		-0.1242, 0.5577
Hedge's p-value		0.2108

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-pooled-mmrn-atthruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:14
 Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 02 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set

	Placebo N = 161	TEZ/IVA N = 161
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	56 (34.7826)	111 (68.9441)
No, n(%)	105 (65.2174)	50 (31.0559)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8652 (1.4773, 2.3549)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.1164 (3.1280, 16.1907)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3268 (0.2274, 0.4262)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8.sas Creation Date and Time: 22JAN2018 10:58

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-1 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-1
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	23 (32.3944)	48 (66.6667)
No, n(%)	48 (67.6056)	24 (33.3333)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0916 (1.4410, 3.0358)
P-value vs. Placebo [1]		0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.9375 (2.5950, 13.5852)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3862 (0.2271, 0.5454)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-2 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-2
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	33 (36.6667)	63 (70.7865)
No, n(%)	57 (63.3333)	26 (29.2135)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8643 (1.3752, 2.5274)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.4184 (2.2991, 8.4913)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3293 (0.1920, 0.4666)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-3 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-3
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	10 (41.6667)	11 (52.3810)
No, n(%)	14 (58.3333)	10 (47.6190)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3851 (0.7239, 2.6501)
P-value vs. Placebo [1]		0.3166
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5239 (0.4359, 5.3283)
P-value vs. Placebo [2]		0.5005
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1085 (-0.1867, 0.4037)
P-value vs. Placebo [3]		0.4621

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-4 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-4
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	46 (33.5766)	100 (71.4286)
No, n(%)	91 (66.4234)	40 (28.5714)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9758 (1.5257, 2.5585)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2916 (3.5571, 11.1283)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3666 (0.2613, 0.4720)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-5 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-5
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	36 (32.7273)	71 (66.9811)
No, n(%)	74 (67.2727)	35 (33.0189)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9882 (1.4787, 2.6734)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.6606 (2.5533, 8.5071)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3424 (0.2204, 0.4644)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-6 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-6
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	20 (39.2157)	40 (72.7273)
No, n(%)	31 (60.7843)	15 (27.2727)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7173 (1.0948, 2.6938)
P-value vs. Placebo [1]		0.0190
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1342 (1.8844, 13.9885)
P-value vs. Placebo [2]		0.0016
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3270 (0.1350, 0.5191)
P-value vs. Placebo [3]		0.0010

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-7 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-7
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	5 (33.3333)	11 (68.7500)
No, n(%)	10 (66.6667)	5 (31.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0254 (0.8441, 4.8601)
P-value vs. Placebo [1]		0.1096
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.9583 (0.7943, 19.7260)
P-value vs. Placebo [2]		0.0901
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3242 (-0.0378, 0.6862)
P-value vs. Placebo [3]		0.0771

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-8 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-8
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	51 (34.9315)	100 (68.9655)
No, n(%)	95 (65.0685)	45 (31.0345)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9536 (1.5412, 2.4764)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1218 (2.9788, 8.8067)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3447 (0.2425, 0.4470)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-9 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-9
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	35 (36.0825)	62 (65.2632)
No, n(%)	62 (63.9175)	33 (34.7368)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6625 (1.2253, 2.2557)
P-value vs. Placebo [1]		0.0012
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5427 (1.8721, 6.7041)
P-value vs. Placebo [2]		0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2570 (0.1218, 0.3923)
P-value vs. Placebo [3]		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-10 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-10
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	21 (32.8125)	49 (74.2424)
No, n(%)	43 (67.1875)	17 (25.7576)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2632 (1.5415, 3.3226)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.1690 (3.4311, 19.4491)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4197 (0.2690, 0.5704)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-11 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-11
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	30 (36.5854)	55 (67.9012)
No, n(%)	52 (63.4146)	26 (32.0988)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7161 (1.2513, 2.3535)
P-value vs. Placebo [1]		0.0009
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1273 (2.0410, 8.3462)
P-value vs. Placebo [2]		0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2954 (0.1547, 0.4362)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-12 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-12
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	26 (32.9114)	56 (70.0000)
No, n(%)	53 (67.0886)	24 (30.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0687 (1.4719, 2.9075)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.8879 (2.7937, 12.4091)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3605 (0.2206, 0.5004)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-13 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-13
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	18 (36.0000)	28 (57.1429)
No, n(%)	32 (64.0000)	21 (42.8571)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4753 (0.9256, 2.3513)
P-value vs. Placebo [1]		0.1010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1500 (1.5658, 10.9987)
P-value vs. Placebo [2]		0.0047
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2298 (0.0474, 0.4122)
P-value vs. Placebo [3]		0.0141

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:15

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-14 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-14
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	38 (34.2342)	83 (74.1071)
No, n(%)	73 (65.7658)	29 (25.8929)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0287 (1.5307, 2.6889)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.8659 (3.1647, 10.8727)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3722 (0.2528, 0.4916)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-15 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-15
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	50 (35.4610)	97 (68.7943)
No, n(%)	91 (64.5390)	44 (31.2057)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8395 (1.4394, 2.3509)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.5400 (2.6618, 7.7432)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3194 (0.2128, 0.4260)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-16 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-16
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	6 (30.0000)	14 (70.0000)
No, n(%)	14 (70.0000)	6 (30.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6445 (1.1306, 6.1852)
P-value vs. Placebo [1]		0.0261
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.1949 (1.7400, 59.7337)
P-value vs. Placebo [2]		0.0115
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4138 (0.1153, 0.7124)
P-value vs. Placebo [3]		0.0079

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-17 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-17
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	33 (39.2857)	51 (65.3846)
No, n(%)	51 (60.7143)	27 (34.6154)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7558 (1.2934, 2.3835)
P-value vs. Placebo [1]		0.0004
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.4364 (1.7335, 6.8120)
P-value vs. Placebo [2]		0.0005
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2829 (0.1386, 0.4271)
P-value vs. Placebo [3]		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-18 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-18
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	23 (29.8701)	60 (72.2892)
No, n(%)	54 (70.1299)	23 (27.7108)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2719 (1.5665, 3.2949)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.2677 (3.6855, 18.5469)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3976 (0.2568, 0.5384)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-19 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-19
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	32 (35.5556)	68 (69.3878)
No, n(%)	58 (64.4444)	30 (30.6122)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8995 (1.4044, 2.5690)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.8345 (2.5032, 9.3369)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3325 (0.2013, 0.4636)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-20 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-20
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	24 (33.8028)	43 (68.2540)
No, n(%)	47 (66.1972)	20 (31.7460)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8330 (1.2780, 2.6290)
P-value vs. Placebo [1]		0.0012
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.8631 (2.1694, 10.9016)
P-value vs. Placebo [2]		0.0002
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3134 (0.1584, 0.4685)
P-value vs. Placebo [3]		0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-21 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-21
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	20 (28.5714)	43 (69.3548)
No, n(%)	50 (71.4286)	19 (30.6452)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2059 (1.4789, 3.2902)
P-value vs. Placebo [1]		0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.5235 (2.8536, 14.9128)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3741 (0.2170, 0.5312)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-22 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-22
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	36 (39.5604)	68 (68.6869)
No, n(%)	55 (60.4396)	31 (31.3131)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6763 (1.2686, 2.2149)
P-value vs. Placebo [1]		0.0003
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.9396 (2.0593, 7.5370)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2895 (0.1597, 0.4193)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.
 -Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.
 -% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.
 -[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
 -[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
 -[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-23 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-23
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	31 (33.6957)	66 (68.7500)
No, n(%)	61 (66.3043)	30 (31.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9341 (1.4106, 2.6520)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.3099 (2.7068, 10.4166)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3392 (0.2083, 0.4701)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-24 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-24
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Absolute Change at Week 8 >=4 points		
Yes, n(%)	25 (36.2319)	45 (69.2308)
No, n(%)	44 (63.7681)	20 (30.7692)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8585 (1.3235, 2.6098)
P-value vs. Placebo [1]		0.0004
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.4046 (2.0185, 9.6113)
P-value vs. Placebo [2]		0.0003
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3239 (0.1698, 0.4780)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

NOTE: CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; n: Number of subjects in the response category.

-Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.

-Subjects with missing data for a given period will be considered as a non-responder for the corresponding treatment period.

-% calculated using number of FAS subjects in the corresponding treatment group as denominator.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 02-25 qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Responder Analysis of >=4 Points Increase in Absolute Change From Study Baseline in CFQ-R Respiratory Domain at Week 8
 Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
 Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.4980
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.2182
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.7856
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.7107
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.2925
Region (North America vs. Europe)	0.3940
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.3761
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.4733
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.2220
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.8816
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.1449
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.7858

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-cfqr-re-abs-resp-wk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:16

Footnotes:

-P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline CFQ-R respiratory domain score as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 04-1 qs-sf12-mmr-atthrowk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	50.9617 (7.6106)	51.3950 (7.1093)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	49.7449 (8.5292)	53.0604 (6.1398)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	-1.2504 (5.4678)	1.6654 (5.0515)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-1.0966 (0.4811)	1.6935 (0.4750)
95% CI of LS Mean	(-2.0479, -0.1452)	(0.7544, 2.6327)
P-value within Treatment	0.0242	0.0005
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7901 (1.6317, 3.9485)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6890 (0.1719)
Hedge's 95% CI		0.3491, 1.0288
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-1 qs-sf12-mmr-atthrowk8-1
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Study Baseline		
n	71	72
Mean (SD)	52.4304 (8.6306)	53.3883 (5.9984)
Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	52.3263 (8.1986)	53.8453 (6.9934)
Absolute Change at Week 8		
n	70	72
Mean (SD)	0.0426 (6.1993)	0.4569 (4.7337)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	72
LS Mean (SE)	-0.1037 (0.4534)	0.7546 (0.4487)
95% CI of LS Mean	(-1.0002, 0.7928)	(-0.1327, 1.6419)
P-value within Treatment	0.8195	0.0949
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.8583 (-0.0525, 1.7690)
P-value vs Placebo	-	0.0642
Hedge's G (SD)		0.2246 (0.1675)
Hedge's 95% CI		-0.1065, 0.5557
Hedge's p-value		0.1820

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-2 qs-sf12-mmr-atthrowk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	88
Mean (SD)	48.5680 (6.7287)	48.8330 (8.1456)
Week 8		
n	89	87
Mean (SD)	47.3869 (8.1826)	50.0341 (8.6175)
Absolute Change at Week 8		
n	88	86
Mean (SD)	-1.3114 (6.7298)	0.8340 (7.4904)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	88
LS Mean (SE)	-0.8983 (0.5707)	1.2043 (0.5714)
95% CI of LS Mean	(-2.0246, 0.2281)	(0.0763, 2.3322)
P-value within Treatment	0.1173	0.0365
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1025 (0.6954, 3.5096)
P-value vs Placebo	-	0.0039
Hedge's G (SD)		0.3908 (0.1515)
Hedge's 95% CI		0.0917, 0.6899
Hedge's p-value		0.0107

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-2 qs-sf12-mmr-atthrowk8-2
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Study Baseline		
n	88	88
Mean (SD)	50.8576 (9.2357)	51.8726 (7.8418)
Week 8		
n	89	87
Mean (SD)	49.4069 (9.5927)	52.0613 (7.9827)
Absolute Change at Week 8		
n	88	86
Mean (SD)	-1.4095 (9.2911)	0.0186 (7.7433)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	88
LS Mean (SE)	-1.0865 (0.6710)	0.6042 (0.6716)
95% CI of LS Mean	(-2.4110, 0.2380)	(-0.7214, 1.9298)
P-value within Treatment	0.1072	0.3696
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.6907 (-0.0169, 3.3982)
P-value vs Placebo	-	0.0523
Hedge's G (SD)		0.2673 (0.1508)
Hedge's 95% CI		-0.0303, 0.5649
Hedge's p-value		0.0780

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-3 qs-sf12-mmr-atthrowk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	23	21
Mean (SD)	53.8604 (4.6402)	53.2657 (4.7469)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	54.1617 (4.6905)	53.8405 (4.2307)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	0.3013 (3.9244)	0.5748 (3.5066)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	23	21
LS Mean (SE)	0.7968 (0.5645)	0.5071 (0.5735)
95% CI of LS Mean	(-0.3471, 1.9407)	(-0.6540, 1.6682)
P-value within Treatment	0.1665	0.3821
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.2896 (-1.2471, 0.6679)
P-value vs Placebo	-	0.5178
Hedge's G (SD)		-0.1065 (0.2966)
Hedge's 95% CI		-0.7051, 0.4921
Hedge's p-value		0.7213

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-3 qs-sf12-mmr-atthrowk8-3
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Study Baseline		
n	23	21
Mean (SD)	55.3587 (5.6269)	54.2743 (5.3273)
Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	55.6057 (8.4066)	53.5910 (6.1621)
Absolute Change at Week 8		
n	23	21
Mean (SD)	0.2470 (6.9567)	-0.6833 (5.4573)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	23	21
LS Mean (SE)	0.0400 (1.0933)	-0.2845 (1.1368)
95% CI of LS Mean	(-2.1698, 2.2497)	(-2.5821, 2.0131)
P-value within Treatment	0.9710	0.8037
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.3245 (-3.2596, 2.6106)
P-value vs Placebo	-	0.8227
Hedge's G (SD)		-0.0610 (0.2965)
Hedge's 95% CI		-0.6593, 0.5373
Hedge's p-value		0.8381

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-4 qs-sf12-mmr-atthrowk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	136	139
Mean (SD)	48.9226 (7.3360)	49.4904 (8.0354)
Week 8		
n	136	138
Mean (SD)	47.4548 (8.5030)	51.0338 (8.0700)
Absolute Change at Week 8		
n	135	137
Mean (SD)	-1.5545 (6.4627)	1.3107 (6.8342)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	135	139
LS Mean (SE)	-1.2982 (0.4274)	1.6094 (0.4218)
95% CI of LS Mean	(-2.1397, -0.4567)	(0.7790, 2.4399)
P-value within Treatment	0.0026	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9076 (1.8626, 3.9526)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5835 (0.1231)
Hedge's 95% CI		0.3412, 0.8257
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-4 qs-sf12-mmr-atthrowk8-4
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Study Baseline		
n	136	139
Mean (SD)	50.9175 (9.2886)	52.2949 (7.3012)
Week 8		
n	136	138
Mean (SD)	49.8612 (8.9714)	52.7593 (7.7864)
Absolute Change at Week 8		
n	135	137
Mean (SD)	-0.9388 (8.2642)	0.3566 (6.6860)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	135	139
LS Mean (SE)	-0.7919 (0.4672)	0.8417 (0.4607)
95% CI of LS Mean	(-1.7117, 0.1278)	(-0.0653, 1.7486)
P-value within Treatment	0.0912	0.0688
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.6336 (0.5113, 2.7559)
P-value vs Placebo	-	0.0046
Hedge's G (SD)		0.3000 (0.1212)
Hedge's 95% CI		0.0615, 0.5386
Hedge's p-value		0.0139

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-5 qs-sf12-mmr-atthrowk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	109	105
Mean (SD)	48.7962 (7.0764)	48.9717 (7.5840)
Week 8		
n	109	105
Mean (SD)	47.1183 (8.7277)	50.6437 (7.7974)
Absolute Change at Week 8		
n	108	104
Mean (SD)	-1.7883 (6.4357)	1.6051 (6.6214)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	108	105
LS Mean (SE)	-1.3673 (0.4813)	1.5613 (0.4881)
95% CI of LS Mean	(-2.3161, -0.4185)	(0.5990, 2.5236)
P-value within Treatment	0.0049	0.0016
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9286 (1.7132, 4.1439)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.5834 (0.1395)
Hedge's 95% CI		0.3085, 0.8583
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-5 qs-sf12-mmr-atthrowk8-5
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Study Baseline		
n	109	105
Mean (SD)	51.1369 (9.1984)	53.1525 (6.1808)
Week 8		
n	109	105
Mean (SD)	49.9009 (9.5567)	53.5114 (7.4747)
Absolute Change at Week 8		
n	108	104
Mean (SD)	-1.0907 (8.4796)	0.4127 (6.4230)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	108	105
LS Mean (SE)	-1.0449 (0.5428)	0.8645 (0.5496)
95% CI of LS Mean	(-2.1150, 0.0251)	(-0.2190, 1.9481)
P-value within Treatment	0.0556	0.1173
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9095 (0.5337, 3.2852)
P-value vs Placebo	-	0.0069
Hedge's G (SD)		0.3376 (0.1375)
Hedge's 95% CI		0.0664, 0.6087
Hedge's p-value		0.0149

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-6 qs-sf12-mmr-atthrowk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	50	55
Mean (SD)	51.4694 (7.2358)	51.9220 (7.8469)
Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	51.2736 (6.8674)	52.8839 (7.4247)
Absolute Change at Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	-0.1958 (5.5049)	0.4574 (6.2120)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	55
LS Mean (SE)	-0.0751 (0.6094)	1.3017 (0.5848)
95% CI of LS Mean	(-1.2839, 1.1337)	(0.1416, 2.4618)
P-value within Treatment	0.9022	0.0282
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3768 (-0.0551, 2.8086)
P-value vs Placebo	-	0.0591
Hedge's G (SD)		0.3161 (0.1952)
Hedge's 95% CI		-0.0710, 0.7032
Hedge's p-value		0.1084

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-6 qs-sf12-mmr-atthrowk8-6
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Study Baseline		
n	50	55
Mean (SD)	52.4822 (8.4902)	51.4135 (8.5129)
Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	52.4170 (7.8102)	51.6202 (7.6969)
Absolute Change at Week 8		
n	50	54
Mean (SD)	-0.0652 (7.1636)	-0.1559 (6.7771)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	50	55
LS Mean (SE)	0.1255 (0.6923)	0.4461 (0.6661)
95% CI of LS Mean	(-1.2479, 1.4990)	(-0.8754, 1.7675)
P-value within Treatment	0.8565	0.5046
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.3205 (-1.2500, 1.8910)
P-value vs Placebo	-	0.6834
Hedge's G (SD)		0.0647 (0.1940)
Hedge's 95% CI		-0.3201, 0.4495
Hedge's p-value		0.7395

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-7 qs-sf12-mmr-atthrowk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	47.9273 (7.0778)	46.8088 (7.7701)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	45.0307 (7.7670)	49.0981 (9.0303)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-2.8967 (6.8207)	2.2894 (9.6024)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	0.5659 (1.6912)	2.6728 (1.6417)
95% CI of LS Mean	(-2.9149, 4.0466)	(-0.7141, 6.0596)
P-value within Treatment	0.7407	0.1165
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1069 (-4.1215, 8.3352)
P-value vs Placebo	-	0.4844
Hedge's G (SD)		0.3129 (0.3523)
Hedge's 95% CI		-0.4076, 1.0333
Hedge's p-value		0.3818

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-7 qs-sf12-mmr-atthrowk8-7
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Study Baseline		
n	15	16
Mean (SD)	54.8493 (5.2273)	54.0694 (6.0753)
Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	52.0813 (6.6806)	53.1269 (8.1208)
Absolute Change at Week 8		
n	15	16
Mean (SD)	-2.7680 (6.9621)	-0.9425 (6.5079)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	15	16
LS Mean (SE)	-1.0717 (1.3067)	-0.0456 (1.2497)
95% CI of LS Mean	(-3.7527, 1.6094)	(-2.6102, 2.5191)
P-value within Treatment	0.4193	0.9712
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.0261 (-3.0917, 5.1439)
P-value vs Placebo	-	0.6037
Hedge's G (SD)		0.1987 (0.3509)
Hedge's 95% CI		-0.5190, 0.9165
Hedge's p-value		0.5756

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-8 qs-sf12-mmr-atthrowk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	144	144
Mean (SD)	49.8149 (7.2270)	50.3389 (7.7260)
Week 8		
n	144	143
Mean (SD)	48.7785 (8.4017)	51.6626 (7.5554)
Absolute Change at Week 8		
n	143	142
Mean (SD)	-1.1152 (6.1145)	1.0915 (6.0752)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	143	144
LS Mean (SE)	-0.8219 (0.3834)	1.3439 (0.3823)
95% CI of LS Mean	(-1.5765, -0.0673)	(0.5914, 2.0963)
P-value within Treatment	0.0329	0.0005
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.1658 (1.2436, 3.0880)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.4710 (0.1194)
Hedge's 95% CI		0.2361, 0.7060
Hedge's p-value		0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-8 qs-sf12-mmr-atthrowk8-8
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Study Baseline		
n	144	144
Mean (SD)	51.2173 (9.2254)	52.3864 (7.1941)
Week 8		
n	144	143
Mean (SD)	50.5474 (9.3168)	52.8403 (7.5469)
Absolute Change at Week 8		
n	143	142
Mean (SD)	-0.5562 (8.1790)	0.3492 (6.5427)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	143	144
LS Mean (SE)	-0.5807 (0.4570)	0.7225 (0.4554)
95% CI of LS Mean	(-1.4803, 0.3188)	(-0.1739, 1.6189)
P-value within Treatment	0.2048	0.1137
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3033 (0.1922, 2.4143)
P-value vs Placebo	-	0.0218
Hedge's G (SD)		0.2379 (0.1182)
Hedge's 95% CI		0.0053, 0.4704
Hedge's p-value		0.0451

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-9 qs-sf12-mmr-atthrowk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	95	94
Mean (SD)	50.4741 (6.9149)	49.7328 (8.2944)
Week 8		
n	96	93
Mean (SD)	49.4892 (8.0861)	51.1414 (8.1905)
Absolute Change at Week 8		
n	95	92
Mean (SD)	-1.0835 (5.7476)	1.0578 (6.0256)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	95	94
LS Mean (SE)	-0.9078 (0.4927)	1.3276 (0.4956)
95% CI of LS Mean	(-1.8798, 0.0642)	(0.3499, 2.3054)
P-value within Treatment	0.0670	0.0081
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.2354 (1.0249, 3.4459)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.4635 (0.1468)
Hedge's 95% CI		0.1738, 0.7532
Hedge's p-value		0.0019

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-9 qs-sf12-mmr-atthrowk8-9
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Study Baseline		
n	95	94
Mean (SD)	50.9835 (9.0379)	52.0259 (7.0717)
Week 8		
n	96	93
Mean (SD)	50.4273 (9.0170)	52.8447 (7.4212)
Absolute Change at Week 8		
n	95	92
Mean (SD)	-0.5073 (7.5311)	0.6651 (6.7429)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	95	94
LS Mean (SE)	-0.6600 (0.5561)	1.0204 (0.5593)
95% CI of LS Mean	(-1.7571, 0.4372)	(-0.0830, 2.1239)
P-value within Treatment	0.2369	0.0697
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.6804 (0.2566, 3.1043)
P-value vs Placebo	-	0.0212
Hedge's G (SD)		0.3087 (0.1458)
Hedge's 95% CI		0.0212, 0.5963
Hedge's p-value		0.0355

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-10 qs-sf12-mmr-atthrowk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	48.3941 (7.5156)	50.3464 (7.0255)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	46.8033 (8.6543)	51.7753 (7.0564)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-1.5873 (6.8254)	1.4289 (7.1237)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-1.0961 (0.6165)	1.6759 (0.6038)
95% CI of LS Mean	(-2.3162, 0.1239)	(0.4809, 2.8710)
P-value within Treatment	0.0778	0.0064
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7721 (1.2535, 4.2906)
P-value vs Placebo	-	0.0006
Hedge's G (SD)		0.5624 (0.1786)
Hedge's 95% CI		0.2091, 0.9158
Hedge's p-value		0.0020

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-10 qs-sf12-mmr-atthrowk8-10
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Study Baseline		
n	64	66
Mean (SD)	52.4156 (8.8868)	53.3079 (7.1046)
Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	51.0957 (9.2706)	52.9035 (7.8555)
Absolute Change at Week 8		
n	63	66
Mean (SD)	-1.1567 (8.8872)	-0.4044 (6.2185)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	63	66
LS Mean (SE)	-0.5694 (0.6786)	0.2600 (0.6648)
95% CI of LS Mean	(-1.9126, 0.7737)	(-1.0557, 1.5758)
P-value within Treatment	0.4030	0.6963
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.8295 (-0.6978, 2.3567)
P-value vs Placebo	-	0.2817
Hedge's G (SD)		0.1529 (0.1754)
Hedge's 95% CI		-0.1941, 0.4999
Hedge's p-value		0.3850

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-11 qs-sf12-mmr-atthrowk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	81	81
Mean (SD)	48.4919 (7.9094)	49.4978 (8.2857)
Week 8		
n	81	80
Mean (SD)	47.3320 (8.3296)	50.1384 (8.2716)
Absolute Change at Week 8		
n	81	80
Mean (SD)	-1.1599 (6.5302)	0.3304 (7.0303)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	81
LS Mean (SE)	-0.8475 (0.5308)	0.9016 (0.5324)
95% CI of LS Mean	(-1.8960, 0.2009)	(-0.1500, 1.9532)
P-value within Treatment	0.1123	0.0924
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.7491 (0.4172, 3.0810)
P-value vs Placebo	-	0.0107
Hedge's G (SD)		0.3638 (0.1577)
Hedge's 95% CI		0.0524, 0.6753
Hedge's p-value		0.0223

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-11 qs-sf12-mmr-atthrowk8-11
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Study Baseline		
n	81	81
Mean (SD)	51.1677 (9.1427)	52.8415 (7.5692)
Week 8		
n	81	80
Mean (SD)	50.9504 (8.9283)	53.1180 (7.0315)
Absolute Change at Week 8		
n	81	80
Mean (SD)	-0.2173 (8.2512)	0.0139 (5.9862)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	81	81
LS Mean (SE)	-0.6559 (0.5779)	0.5324 (0.5789)
95% CI of LS Mean	(-1.7973, 0.4855)	(-0.6109, 1.6758)
P-value within Treatment	0.2581	0.3591
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.1883 (-0.1505, 2.5272)
P-value vs Placebo	-	0.0811
Hedge's G (SD)		0.2272 (0.1569)
Hedge's 95% CI		-0.0827, 0.5371
Hedge's p-value		0.1495

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-12 qs-sf12-mmr-atthrowk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	78	79
Mean (SD)	50.8259 (6.2392)	50.4863 (7.2410)
Week 8		
n	78	79
Mean (SD)	49.5600 (8.3601)	52.6867 (6.9434)
Absolute Change at Week 8		
n	77	78
Mean (SD)	-1.4153 (5.8369)	2.1179 (5.7851)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	79
LS Mean (SE)	-1.0416 (0.5479)	1.9032 (0.5422)
95% CI of LS Mean	(-2.1240, 0.0408)	(0.8319, 2.9745)
P-value within Treatment	0.0592	0.0006
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.9448 (1.6579, 4.2316)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.6088 (0.1630)
Hedge's 95% CI		0.2867, 0.9309
Hedge's p-value		0.0003

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-12 qs-sf12-mmr-atthrowk8-12
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Study Baseline		
n	78	79
Mean (SD)	51.9673 (8.8417)	52.2606 (6.6009)
Week 8		
n	78	79
Mean (SD)	50.4240 (9.3152)	52.6171 (8.1352)
Absolute Change at Week 8		
n	77	78
Mean (SD)	-1.3436 (7.9036)	0.4281 (7.0778)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	77	79
LS Mean (SE)	-0.6761 (0.6459)	0.8986 (0.6378)
95% CI of LS Mean	(-1.9522, 0.6001)	(-0.3616, 2.1588)
P-value within Treatment	0.2969	0.1609
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.5746 (-0.0697, 3.2190)
P-value vs Placebo	-	0.0603
Hedge's G (SD)		0.2764 (0.1601)
Hedge's 95% CI		-0.0399, 0.5928
Hedge's p-value		0.0863

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-13 qs-sf12-mmr-atthrowk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	48	48
Mean (SD)	48.0021 (6.7493)	48.3617 (7.1598)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	46.1102 (8.7025)	49.4994 (8.6222)
Absolute Change at Week 8		
n	48	48
Mean (SD)	-2.1573 (7.2287)	0.9262 (6.9066)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	48	48
LS Mean (SE)	-1.9302 (0.7875)	1.1339 (0.7864)
95% CI of LS Mean	(-3.4942, -0.3661)	(-0.4281, 2.6958)
P-value within Treatment	0.0161	0.1528
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.0640 (0.8263, 5.3018)
P-value vs Placebo	-	0.0087
Hedge's G (SD)		0.5575 (0.2064)
Hedge's 95% CI		0.1476, 0.9674
Hedge's p-value		0.0082

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-13 qs-sf12-mmr-atthrowk8-13
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Study Baseline		
n	48	48
Mean (SD)	50.7331 (10.0789)	53.9833 (5.7015)
Week 8		
n	49	49
Mean (SD)	48.6624 (9.6400)	53.2869 (8.1267)
Absolute Change at Week 8		
n	48	48
Mean (SD)	-2.0106 (9.8355)	-0.6654 (7.2897)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	48	48
LS Mean (SE)	-1.6857 (0.8499)	1.0984 (0.8421)
95% CI of LS Mean	(-3.3736, 0.0023)	(-0.5740, 2.7709)
P-value within Treatment	0.0503	0.1954
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.7841 (0.6903, 4.8778)
P-value vs Placebo	-	0.0105
Hedge's G (SD)		0.4712 (0.2053)
Hedge's 95% CI		0.0635, 0.8789
Hedge's p-value		0.0240

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-14 qs-sf12-mmr-atthrowk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	50.3438 (7.3199)	50.6820 (7.9586)
Week 8		
n	110	110
Mean (SD)	49.4561 (8.0792)	52.2532 (7.1666)
Absolute Change at Week 8		
n	110	110
Mean (SD)	-0.9035 (5.6624)	1.3379 (6.3247)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	-0.4118 (0.4299)	1.6117 (0.4268)
95% CI of LS Mean	(-1.2592, 0.4355)	(0.7705, 2.4529)
P-value within Treatment	0.3392	0.0002
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.0235 (1.0303, 3.0168)
P-value vs Placebo	-	0.0001
Hedge's G (SD)		0.4468 (0.1354)
Hedge's 95% CI		0.1799, 0.7138
Hedge's p-value		0.0011

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-14 qs-sf12-mmrn-atthrowk8-14
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Study Baseline		
n	111	112
Mean (SD)	51.9175 (8.4803)	51.9424 (7.5503)
Week 8		
n	110	110
Mean (SD)	51.5963 (8.7353)	52.6830 (7.3545)
Absolute Change at Week 8		
n	110	110
Mean (SD)	-0.2232 (7.1618)	0.6040 (6.1656)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	110	112
LS Mean (SE)	-0.2461 (0.4963)	0.5480 (0.4923)
95% CI of LS Mean	(-1.2242, 0.7320)	(-0.4224, 1.5183)
P-value within Treatment	0.6205	0.2669
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.7940 (-0.4134, 2.0014)
P-value vs Placebo	-	0.1955
Hedge's G (SD)		0.1520 (0.1340)
Hedge's 95% CI		-0.1121, 0.4160
Hedge's p-value		0.2579

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmrn-atthrowk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-15 qs-sf12-mmr-atthrowk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	139	140
Mean (SD)	49.3860 (7.1805)	49.9184 (7.6665)
Week 8		
n	140	139
Mean (SD)	48.1810 (8.0365)	51.1907 (7.7892)
Absolute Change at Week 8		
n	139	138
Mean (SD)	-1.2817 (6.0493)	1.0361 (6.5889)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	139	140
LS Mean (SE)	-1.0075 (0.4095)	1.3760 (0.4084)
95% CI of LS Mean	(-1.8136, -0.2013)	(0.5720, 2.1800)
P-value within Treatment	0.0145	0.0009
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3834 (1.3983, 3.3686)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.4921 (0.1212)
Hedge's 95% CI		0.2535, 0.7308
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-15 qs-sf12-mmr-atthrowk8-15
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Study Baseline		
n	139	140
Mean (SD)	51.0562 (9.3035)	52.5360 (7.1636)
Week 8		
n	140	139
Mean (SD)	50.3301 (9.2763)	52.9714 (7.4456)
Absolute Change at Week 8		
n	139	138
Mean (SD)	-0.6933 (8.1952)	0.3264 (6.6895)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	139	140
LS Mean (SE)	-0.6295 (0.4613)	0.7075 (0.4599)
95% CI of LS Mean	(-1.5376, 0.2785)	(-0.1979, 1.6128)
P-value within Treatment	0.1734	0.1251
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3370 (0.2319, 2.4421)
P-value vs Placebo	-	0.0181
Hedge's G (SD)		0.2451 (0.1199)
Hedge's 95% CI		0.0092, 0.4811
Hedge's p-value		0.0418

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-16 qs-sf12-mmr-atthrowk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	51.3805 (7.3763)	50.4580 (8.7243)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	50.2226 (10.7561)	52.8905 (7.2569)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-1.3037 (7.2774)	2.4325 (5.7408)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-0.6824 (1.0944)	1.6290 (1.0625)
95% CI of LS Mean	(-2.9041, 1.5393)	(-0.5280, 3.7859)
P-value within Treatment	0.5370	0.1342
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3114 (-0.8440, 5.4667)
P-value vs Placebo	-	0.1426
Hedge's G (SD)		0.4756 (0.3184)
Hedge's 95% CI		-0.1696, 1.1208
Hedge's p-value		0.1437

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-16 qs-sf12-mmr-atthrowk8-16
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Study Baseline		
n	20	20
Mean (SD)	55.0610 (5.1661)	52.6855 (6.7357)
Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	53.3595 (7.2852)	52.1580 (8.6331)
Absolute Change at Week 8		
n	19	20
Mean (SD)	-1.2995 (7.3402)	-0.5275 (5.3879)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	19	20
LS Mean (SE)	-0.7618 (1.2161)	0.5345 (1.1985)
95% CI of LS Mean	(-3.2310, 1.7073)	(-1.8985, 2.9675)
P-value within Treatment	0.5351	0.6584
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.2963 (-2.0277, 4.6204)
P-value vs Placebo	-	0.4302
Hedge's G (SD)		0.2382 (0.3150)
Hedge's 95% CI		-0.4000, 0.8764
Hedge's p-value		0.4543

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-17 qs-sf12-mmr-atthrowk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	82	77
Mean (SD)	49.2774 (7.6716)	50.1773 (7.7801)
Week 8		
n	83	76
Mean (SD)	48.7376 (8.4926)	51.0409 (7.9161)
Absolute Change at Week 8		
n	82	75
Mean (SD)	-0.6632 (6.1612)	0.4201 (6.4034)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	77
LS Mean (SE)	-0.4417 (0.5201)	0.8660 (0.5363)
95% CI of LS Mean	(-1.4691, 0.5856)	(-0.1933, 1.9254)
P-value within Treatment	0.3970	0.1083
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3078 (-0.0716, 2.6872)
P-value vs Placebo	-	0.0629
Hedge's G (SD)		0.2765 (0.1587)
Hedge's 95% CI		-0.0370, 0.5899
Hedge's p-value		0.0834

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-17 qs-sf12-mmr-atthrowk8-17
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Study Baseline		
n	82	77
Mean (SD)	51.5880 (8.8364)	52.5744 (6.8675)
Week 8		
n	83	76
Mean (SD)	51.7978 (8.3694)	53.2771 (7.7966)
Absolute Change at Week 8		
n	82	75
Mean (SD)	0.2832 (7.6340)	0.5052 (6.7797)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	82	77
LS Mean (SE)	0.0544 (0.5931)	0.5733 (0.6101)
95% CI of LS Mean	(-1.1172, 1.2261)	(-0.6319, 1.7784)
P-value within Treatment	0.9270	0.3489
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.5188 (-0.9619, 1.9996)
P-value vs Placebo	-	0.4876
Hedge's G (SD)		0.0963 (0.1580)
Hedge's 95% CI		-0.2158, 0.4084
Hedge's p-value		0.5432

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-18 qs-sf12-mmr-atthrowk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	50.0196 (6.7177)	49.8083 (7.8206)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	48.0836 (8.3254)	51.7375 (7.5746)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-1.9546 (6.1781)	1.9292 (6.5182)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-1.5647 (0.5465)	1.8647 (0.5291)
95% CI of LS Mean	(-2.6443, -0.4851)	(0.8195, 2.9098)
P-value within Treatment	0.0048	0.0006
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.4294 (2.2673, 4.5914)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.7120 (0.1630)
Hedge's 95% CI		0.3901, 1.0339
Hedge's p-value		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-18 qs-sf12-mmr-atthrowk8-18
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Study Baseline		
n	77	83
Mean (SD)	51.5300 (9.1819)	52.5364 (7.3344)
Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	49.4846 (9.7389)	52.4955 (7.4037)
Absolute Change at Week 8		
n	76	83
Mean (SD)	-1.8984 (8.4348)	-0.0408 (6.3263)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	76	83
LS Mean (SE)	-1.5557 (0.6142)	0.9162 (0.5906)
95% CI of LS Mean	(-2.7689, -0.3425)	(-0.2505, 2.0829)
P-value within Treatment	0.0123	0.1229
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.4719 (1.0252, 3.9187)
P-value vs Placebo	-	0.0010
Hedge's G (SD)		0.4583 (0.1601)
Hedge's 95% CI		0.1421, 0.7745
Hedge's p-value		0.0048

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-19 qs-sf12-mmr-atthrowk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	88	97
Mean (SD)	49.8199 (7.2488)	50.7067 (6.9786)
Week 8		
n	89	97
Mean (SD)	48.9481 (7.5220)	51.9403 (7.5693)
Absolute Change at Week 8		
n	88	96
Mean (SD)	-0.9843 (6.0313)	1.1566 (6.6142)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	97
LS Mean (SE)	-0.7453 (0.5162)	1.5891 (0.4928)
95% CI of LS Mean	(-1.7638, 0.2732)	(0.6166, 2.5615)
P-value within Treatment	0.1505	0.0015
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.3344 (1.0748, 3.5940)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.4795 (0.1487)
Hedge's 95% CI		0.1861, 0.7729
Hedge's p-value		0.0015

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-19 qs-sf12-mmr-atthrowk8-19
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Study Baseline		
n	88	97
Mean (SD)	51.1639 (8.9736)	52.9348 (6.8447)
Week 8		
n	89	97
Mean (SD)	50.2476 (9.2513)	53.9168 (6.7510)
Absolute Change at Week 8		
n	88	96
Mean (SD)	-0.8655 (8.0950)	1.0467 (6.2991)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	97
LS Mean (SE)	-0.8834 (0.5833)	1.0649 (0.5567)
95% CI of LS Mean	(-2.0343, 0.2675)	(-0.0336, 2.1633)
P-value within Treatment	0.1316	0.0574
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9483 (0.5154, 3.3812)
P-value vs Placebo	-	0.0082
Hedge's G (SD)		0.3542 (0.1478)
Hedge's 95% CI		0.0627, 0.6458
Hedge's p-value		0.0175

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-20 qs-sf12-mmr-atthrowk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	49.4100 (7.2117)	48.8760 (8.8150)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	47.7599 (9.3986)	50.5663 (7.9466)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-1.6616 (6.3937)	1.3000 (6.3388)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	-1.2915 (0.5614)	1.2507 (0.5903)
95% CI of LS Mean	(-2.4023, -0.1807)	(0.0828, 2.4187)
P-value within Treatment	0.0230	0.0360
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.5422 (1.0927, 3.9918)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.5388 (0.1758)
Hedge's 95% CI		0.1910, 0.8865
Hedge's p-value		0.0026

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-20 qs-sf12-mmr-atthrowk8-20
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Study Baseline		
n	71	63
Mean (SD)	52.0508 (9.0202)	51.9694 (7.4728)
Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	51.2573 (8.9265)	51.2300 (8.5216)
Absolute Change at Week 8		
n	70	62
Mean (SD)	-0.6414 (8.1127)	-1.0642 (6.7236)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	63
LS Mean (SE)	-0.4547 (0.6389)	0.1631 (0.6696)
95% CI of LS Mean	(-1.7188, 0.8094)	(-1.1618, 1.4880)
P-value within Treatment	0.4779	0.8080
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.6178 (-0.9526, 2.1881)
P-value vs Placebo	-	0.4356
Hedge's G (SD)		0.1152 (0.1728)
Hedge's 95% CI		-0.2266, 0.4571
Hedge's p-value		0.5061

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-21 qs-sf12-mmr-atthrowk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	49.1471 (7.3442)	49.0395 (7.3658)
Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	47.0511 (8.0299)	50.6449 (8.2249)
Absolute Change at Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	-2.0960 (5.5947)	1.6379 (5.9757)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-1.4685 (0.5455)	1.4297 (0.5786)
95% CI of LS Mean	(-2.5479, -0.3891)	(0.2849, 2.5745)
P-value within Treatment	0.0081	0.0148
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.8982 (1.4228, 4.3737)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		0.6319 (0.1777)
Hedge's 95% CI		0.2803, 0.9834
Hedge's p-value		0.0005

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-21 qs-sf12-mmr-atthrowk8-21
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Study Baseline		
n	70	62
Mean (SD)	51.5671 (9.8158)	53.4771 (6.4323)
Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	51.0133 (8.9196)	52.6641 (7.1631)
Absolute Change at Week 8		
n	70	61
Mean (SD)	-0.5539 (7.4861)	-0.7548 (6.6787)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	70	62
LS Mean (SE)	-1.0372 (0.6364)	0.1636 (0.6752)
95% CI of LS Mean	(-2.2965, 0.2221)	(-1.1725, 1.4996)
P-value within Treatment	0.1056	0.8089
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.2008 (-0.5976, 2.9993)
P-value vs Placebo	-	0.1880
Hedge's G (SD)		0.2244 (0.1739)
Hedge's 95% CI		-0.1197, 0.5685
Hedge's p-value		0.1994

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-22 qs-sf12-mmr-atthrowk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	98
Mean (SD)	50.0220 (7.1247)	50.5846 (8.0082)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	49.5055 (8.5576)	51.8773 (7.3972)
Absolute Change at Week 8		
n	88	97
Mean (SD)	-0.6388 (6.5747)	0.9456 (6.8064)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	98
LS Mean (SE)	-0.5712 (0.5314)	1.3825 (0.5065)
95% CI of LS Mean	(-1.6197, 0.4772)	(0.3831, 2.3819)
P-value within Treatment	0.2838	0.0070
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9537 (0.7354, 3.1721)
P-value vs Placebo	-	0.0021
Hedge's G (SD)		0.3891 (0.1476)
Hedge's 95% CI		0.0978, 0.6804
Hedge's p-value		0.0091

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-22 qs-sf12-mmr-atthrowk8-22
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Study Baseline		
n	89	98
Mean (SD)	51.5543 (8.3149)	51.9711 (7.4512)
Week 8		
n	89	98
Mean (SD)	50.4396 (9.2731)	52.9967 (7.8617)
Absolute Change at Week 8		
n	88	97
Mean (SD)	-0.9351 (8.5579)	0.8303 (6.3939)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	88	98
LS Mean (SE)	-0.3708 (0.5707)	0.9588 (0.5480)
95% CI of LS Mean	(-1.4969, 0.7552)	(-0.1225, 2.0401)
P-value within Treatment	0.5166	0.0819
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.3296 (0.1295, 2.5298)
P-value vs Placebo	-	0.0304
Hedge's G (SD)		0.2456 (0.1468)
Hedge's 95% CI		-0.0440, 0.5353
Hedge's p-value		0.0960

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-23 qs-sf12-mmr-atthrowk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	91	96
Mean (SD)	49.2231 (6.7305)	49.3491 (7.4631)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	47.2884 (8.5816)	49.8771 (8.3102)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-1.9347 (6.2550)	0.5280 (6.5235)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	96
LS Mean (SE)	-1.6109 (0.5008)	1.0491 (0.4871)
95% CI of LS Mean	(-2.5989, -0.6228)	(0.0879, 2.0102)
P-value within Treatment	0.0015	0.0326
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.6599 (1.2701, 4.0498)
P-value vs Placebo	-	0.0003
Hedge's G (SD)		0.5548 (0.1485)
Hedge's 95% CI		0.2618, 0.8478
Hedge's p-value		0.0002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-23 qs-sf12-mmr-atthrowk8-23
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Study Baseline		
n	91	96
Mean (SD)	50.8298 (9.6853)	52.5493 (6.9446)
Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	49.2690 (9.4021)	52.9053 (7.7099)
Absolute Change at Week 8		
n	91	96
Mean (SD)	-1.5608 (8.5258)	0.3560 (6.6168)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	91	96
LS Mean (SE)	-1.0455 (0.5543)	0.8174 (0.5417)
95% CI of LS Mean	(-2.1391, 0.0482)	(-0.2514, 1.8862)
P-value within Treatment	0.0609	0.1330
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.8629 (0.6006, 3.1251)
P-value vs Placebo	-	0.0043
Hedge's G (SD)		0.3502 (0.1468)
Hedge's 95% CI		0.0605, 0.6399
Hedge's p-value		0.0181

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-24 qs-sf12-mmr-atthrowk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Physical component summary

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	68	64
Mean (SD)	50.1906 (7.8277)	50.9411 (8.1963)
Week 8		
n	68	63
Mean (SD)	49.9460 (7.9426)	53.7321 (6.0880)
Absolute Change at Week 8		
n	67	62
Mean (SD)	-0.4010 (6.0192)	2.2732 (6.3379)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	64
LS Mean (SE)	0.1669 (0.5930)	2.1144 (0.6027)
95% CI of LS Mean	(-1.0067, 1.3405)	(0.9218, 3.3070)
P-value within Treatment	0.7789	0.0006
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.9476 (0.5880, 3.3072)
P-value vs Placebo	-	0.0057
Hedge's G (SD)		0.4002 (0.1755)
Hedge's 95% CI		0.0529, 0.7475
Hedge's p-value		0.0242

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

- CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
- The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-24 qs-sf12-mmr-atthrowk8-24
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

Domain: Mental component summary

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Study Baseline		
n	68	64
Mean (SD)	52.5371 (7.8951)	52.5628 (7.3612)
Week 8		
n	68	63
Mean (SD)	52.5966 (8.3602)	52.8140 (7.4385)
Absolute Change at Week 8		
n	67	62
Mean (SD)	0.3130 (7.3512)	0.0052 (6.4415)
Average Absolute Change at Week 4 and Week 8		
n	67	64
LS Mean (SE)	-0.1797 (0.6745)	0.4171 (0.6885)
95% CI of LS Mean	(-1.5145, 1.1551)	(-0.9454, 1.7795)
P-value within Treatment	0.7904	0.5458
LS Mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.5968 (-1.1307, 2.3242)
P-value vs Placebo	-	0.4939
Hedge's G (SD)		0.1076 (0.1739)
Hedge's 95% CI		-0.2365, 0.4516
Hedge's p-value		0.5373

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmr-atthrowk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
 -Week 4 and Week 8 measurements after treatment discontinuation from the treatment period in which discontinuation occurred will be included in the analysis.
 -The following mixed effects Model was used: treatment, period, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-25 qs-sf12-mmrm-atthruwk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set

Domain: Physical component summary

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.5209
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.0093
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.1064
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.1375
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.5793
Region (North America vs. Europe)	0.2246
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.2276
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9400
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.0257
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.8563
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.3049
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3956

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmrm-atthruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 04-25 qs-sf12-mmrm-atthruwk8-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Linear Mixed Effects Model for Absolute Change from Study Baseline in SF12 Scores to the Average of Week 4 and Week 8
 Full Analysis Set

Domain: Mental component summary

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.5506
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.2049
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.1508
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.8335
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.4680
Region (North America vs. Europe)	0.7461
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.0993
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9710
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.0563
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.2354
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.8013
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.2065

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-qs-sf12-mmrm-atthruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:18

Footnotes:

-P-values are from the mixed effects model with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline SF12 domain score as fixed effects and subject as a random effect; Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.

Table 10-1 pex-num-pats-thruwk8-1
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	7 (9.8592)	2 (2.7778)
n	7	2
Proportion	7/71 (9.8592)	2/72 (2.7778)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2845 (0.0609, 1.3302)
P-value vs. Placebo [1]		0.1094
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2640 (0.0516, 1.3497)
P-value vs. Placebo [2]		0.1088
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0638 (-0.1467, 0.0190)
P-value vs. Placebo [3]		0.1300
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	1 (1.4085)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/71 (1.4085)	0/72 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9970
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9974
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0222 (-1.0034, 0.9591)
P-value vs. Placebo [3]		0.9644

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-1 pex-num-pats-thruwk8-1
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	4 (5.6338)	0 (0.0000)
n	4	0
Proportion	4/71 (5.6338)	0/72 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9950
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9957
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1001 (-0.8628, 0.6626)
P-value vs. Placebo [3]		0.7956

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-2 pex-num-pats-thruwk8-2
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	12 (13.3333)	9 (10.1124)
n	12	9
Proportion	12/90 (13.3333)	9/89 (10.1124)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7477 (0.3363, 1.6624)
P-value vs. Placebo [1]		0.4736
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6682 (0.2575, 1.7341)
P-value vs. Placebo [2]		0.4052
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0651 (-0.1756, 0.0454)
P-value vs. Placebo [3]		0.2463
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	4 (4.4444)	3 (3.3708)
n	4	3
Proportion	4/90 (4.4444)	3/89 (3.3708)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7162 (0.1639, 3.1293)
P-value vs. Placebo [1]		0.6556
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6787 (0.1416, 3.2530)
P-value vs. Placebo [2]		0.6261
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0350 (-0.1991, 0.1291)
P-value vs. Placebo [3]		0.6744

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-2 pex-num-pats-thruwk8-2
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	5 (5.5556)	4 (4.4944)
n	5	4
Proportion	5/90 (5.5556)	4/89 (4.4944)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7867 (0.2183, 2.8352)
P-value vs. Placebo [1]		0.7123
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7503 (0.1894, 2.9714)
P-value vs. Placebo [2]		0.6808
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0360 (-0.1485, 0.0765)
P-value vs. Placebo [3]		0.5288

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-3 pex-num-pats-thruwk8-3
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	2 (8.3333)	1 (4.7619)
n	2	1
Proportion	2/24 (8.3333)	1/21 (4.7619)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1806 (0.0076, 4.2914)
P-value vs. Placebo [1]		0.2817
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1380 (0.0030, 6.3268)
P-value vs. Placebo [2]		0.3018
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0662 (-0.6247, 0.4924)
P-value vs. Placebo [3]		0.8121
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/24 (0.0000)	0/21 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-3 pex-num-pats-thruwk8-3
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/24 (0.0000)	0/21 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-4 pex-num-pats-thruwk8-4
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	17 (12.4088)	10 (7.1429)
n	17	10
Proportion	17/137 (12.4088)	10/140 (7.1429)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5821 (0.2806, 1.2075)
P-value vs. Placebo [1]		0.1455
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5186 (0.2231, 1.2057)
P-value vs. Placebo [2]		0.1266
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0663 (-0.1454, 0.0129)
P-value vs. Placebo [3]		0.1003
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	5 (3.6496)	3 (2.1429)
n	5	3
Proportion	5/137 (3.6496)	3/140 (2.1429)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5976 (0.1454, 2.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.4740
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5749 (0.1331, 2.4832)
P-value vs. Placebo [2]		0.4570
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0330 (-0.1427, 0.0768)
P-value vs. Placebo [3]		0.5547

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-4 pex-num-pats-thruwk8-4
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	9 (6.5693)	4 (2.8571)
n	9	4
Proportion	9/137 (6.5693)	4/140 (2.8571)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4342 (0.1380, 1.3658)
P-value vs. Placebo [1]		0.1529
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4015 (0.1183, 1.3633)
P-value vs. Placebo [2]		0.1428
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0519 (-0.1430, 0.0391)
P-value vs. Placebo [3]		0.2624

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-5 pex-num-pats-thruwk8-5
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	15 (13.6364)	9 (8.4906)
n	15	9
Proportion	15/110 (13.6364)	9/106 (8.4906)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6144 (0.2812, 1.3423)
P-value vs. Placebo [1]		0.2206
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5676 (0.2342, 1.3756)
P-value vs. Placebo [2]		0.2086
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0582 (-0.1368, 0.0203)
P-value vs. Placebo [3]		0.1453
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	5 (4.5455)	3 (2.8302)
n	5	3
Proportion	5/110 (4.5455)	3/106 (2.8302)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6231 (0.1514, 2.5645)
P-value vs. Placebo [1]		0.5105
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6121 (0.1413, 2.6522)
P-value vs. Placebo [2]		0.5101
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0179 (-0.0697, 0.0339)
P-value vs. Placebo [3]		0.4959

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-5 pex-num-pats-thruwk8-5
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	8 (7.2727)	3 (2.8302)
n	8	3
Proportion	8/110 (7.2727)	3/106 (2.8302)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3813 (0.1037, 1.4013)
P-value vs. Placebo [1]		0.1457
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3545 (0.0901, 1.3955)
P-value vs. Placebo [2]		0.1372
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0493 (-0.1426, 0.0440)
P-value vs. Placebo [3]		0.2990

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-6 pex-num-pats-thruwk8-6
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	4 (7.8431)	2 (3.6364)
n	4	2
Proportion	4/51 (7.8431)	2/55 (3.6364)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4839 (0.0925, 2.5311)
P-value vs. Placebo [1]		0.3863
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4460 (0.0749, 2.6565)
P-value vs. Placebo [2]		0.3716
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0410 (-0.2004, 0.1184)
P-value vs. Placebo [3]		0.6112
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/51 (0.0000)	0/55 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		- (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-6 pex-num-pats-thruwk8-6
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	1 (1.9608)	1 (1.8182)
n	1	1
Proportion	1/51 (1.9608)	1/55 (1.8182)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9630 (0.0615, 15.0830)
P-value vs. Placebo [1]		0.9783
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9615 (0.0551, 16.7772)
P-value vs. Placebo [2]		0.9783
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0007 (-0.1046, 0.1031)
P-value vs. Placebo [3]		0.9891

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEx Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-7 pex-num-pats-thruwk8-7
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	2 (13.3333)	2 (12.5000)
n	2	2
Proportion	2/15 (13.3333)	2/16 (12.5000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7500 (0.1338, 4.2051)
P-value vs. Placebo [1]		0.7350
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6667 (0.0582, 7.6341)
P-value vs. Placebo [2]		0.7359
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0393 (-0.5398, 0.4612)
P-value vs. Placebo [3]		0.8734
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	0 (0.0000)	1 (6.2500)
n	0	1
Proportion	0/15 (0.0000)	1/16 (6.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		158710.3228 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9794
Odds Ratio (OR) (95% CI)		258471.4433 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9821
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0965 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEx Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-7 pex-num-pats-thruwk8-7
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	2 (13.3333)	1 (6.2500)
n	2	1
Proportion	2/15 (13.3333)	1/16 (6.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3750 (0.0395, 3.5639)
P-value vs. Placebo [1]		0.3798
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2857 (0.0171, 4.7849)
P-value vs. Placebo [2]		0.3703
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1001 (-0.5633, 0.3630)
P-value vs. Placebo [3]		0.6612

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEx Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-8 pex-num-pats-thruwk8-8
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	17 (11.6438)	9 (6.2069)
n	17	9
Proportion	17/146 (11.6438)	9/145 (6.2069)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5347 (0.2463, 1.1605)
P-value vs. Placebo [1]		0.1129
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4961 (0.2120, 1.1608)
P-value vs. Placebo [2]		0.1057
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0589 (-0.1207, 0.0030)
P-value vs. Placebo [3]		0.0622
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	5 (3.4247)	2 (1.3793)
n	5	2
Proportion	5/146 (3.4247)	2/145 (1.3793)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4039 (0.0791, 2.0617)
P-value vs. Placebo [1]		0.2746
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3956 (0.0749, 2.0881)
P-value vs. Placebo [2]		0.2735
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0197 (-0.0553, 0.0159)
P-value vs. Placebo [3]		0.2772

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-8 pex-num-pats-thruwk8-8
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	7 (4.7945)	3 (2.0690)
n	7	3
Proportion	7/146 (4.7945)	3/145 (2.0690)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4322 (0.1137, 1.6433)
P-value vs. Placebo [1]		0.2174
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4143 (0.1041, 1.6494)
P-value vs. Placebo [2]		0.2104
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0332 (-0.1015, 0.0351)
P-value vs. Placebo [3]		0.3395

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEx Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-9 pex-num-pats-thruwk8-9
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	10 (10.3093)	6 (6.3158)
n	10	6
Proportion	10/97 (10.3093)	6/95 (6.3158)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5899 (0.2250, 1.5471)
P-value vs. Placebo [1]		0.2816
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5322 (0.1801, 1.5725)
P-value vs. Placebo [2]		0.2522
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0652 (-0.1986, 0.0682)
P-value vs. Placebo [3]		0.3364
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	3 (3.0928)	2 (2.1053)
n	3	2
Proportion	3/97 (3.0928)	2/95 (2.1053)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6465 (0.1104, 3.7859)
P-value vs. Placebo [1]		0.6270
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6097 (0.0963, 3.8605)
P-value vs. Placebo [2]		0.5975
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0346 (-0.2221, 0.1529)
P-value vs. Placebo [3]		0.7161

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-9 pex-num-pats-thruwk8-9
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	6 (6.1856)	4 (4.2105)
n	6	4
Proportion	6/97 (6.1856)	4/95 (4.2105)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6238 (0.1842, 2.1125)
P-value vs. Placebo [1]		0.4463
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5803 (0.1521, 2.2149)
P-value vs. Placebo [2]		0.4239
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0406 (-0.1540, 0.0728)
P-value vs. Placebo [3]		0.4811

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-10 pex-num-pats-thruwk8-10
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	9 (14.0625)	5 (7.5758)
n	9	5
Proportion	9/64 (14.0625)	5/66 (7.5758)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5780 (0.2069, 1.6148)
P-value vs. Placebo [1]		0.2930
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5186 (0.1584, 1.6981)
P-value vs. Placebo [2]		0.2754
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0903 (-0.2252, 0.0445)
P-value vs. Placebo [3]		0.1874
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	2 (3.1250)	1 (1.5152)
n	2	1
Proportion	2/64 (3.1250)	1/66 (1.5152)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5073 (0.0463, 5.5559)
P-value vs. Placebo [1]		0.5757
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4870 (0.0417, 5.6868)
P-value vs. Placebo [2]		0.5634
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0333 (-0.3248, 0.2583)
P-value vs. Placebo [3]		0.8217

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-10 pex-num-pats-thruwk8-10
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	3 (4.6875)	0 (0.0000)
n	3	0
Proportion	3/64 (4.6875)	0/66 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9954
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9960
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0776 (-0.9044, 0.7492)
P-value vs. Placebo [3]		0.8530

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-11 pex-num-pats-thruwk8-11
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	9 (10.9756)	6 (7.4074)
n	9	6
Proportion	9/82 (10.9756)	6/81 (7.4074)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6509 (0.2429, 1.7444)
P-value vs. Placebo [1]		0.3910
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6135 (0.2026, 1.8579)
P-value vs. Placebo [2]		0.3852
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0438 (-0.1443, 0.0567)
P-value vs. Placebo [3]		0.3907
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	3 (3.6585)	2 (2.4691)
n	3	2
Proportion	3/82 (3.6585)	2/81 (2.4691)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7307 (0.1238, 4.3134)
P-value vs. Placebo [1]		0.7275
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7069 (0.1115, 4.4818)
P-value vs. Placebo [2]		0.7112
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0240 (-0.2121, 0.1642)
P-value vs. Placebo [3]		0.8017

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-11 pex-num-pats-thruwk8-11
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	4 (4.8780)	2 (2.4691)
n	4	2
Proportion	4/82 (4.8780)	2/81 (2.4691)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4853 (0.0903, 2.6084)
P-value vs. Placebo [1]		0.3971
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4661 (0.0812, 2.6767)
P-value vs. Placebo [2]		0.3897
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0354 (-0.1368, 0.0659)
P-value vs. Placebo [3]		0.4909

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-12 pex-num-pats-thruwk8-12
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	10 (12.6582)	5 (6.2500)
n	10	5
Proportion	10/79 (12.6582)	5/80 (6.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5144 (0.1870, 1.4148)
P-value vs. Placebo [1]		0.1962
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4429 (0.1387, 1.4146)
P-value vs. Placebo [2]		0.1679
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0966 (-0.2526, 0.0595)
P-value vs. Placebo [3]		0.2235
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	2 (2.5316)	1 (1.2500)
n	2	1
Proportion	2/79 (2.5316)	1/80 (1.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4921 (0.0453, 5.3423)
P-value vs. Placebo [1]		0.5578
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4580 (0.0390, 5.3800)
P-value vs. Placebo [2]		0.5321
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0383 (-0.4079, 0.3314)
P-value vs. Placebo [3]		0.8383

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-12 pex-num-pats-thruwk8-12
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	5 (6.3291)	2 (2.5000)
n	5	2
Proportion	5/79 (6.3291)	2/80 (2.5000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3763 (0.0811, 1.7458)
P-value vs. Placebo [1]		0.2102
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3091 (0.0516, 1.8524)
P-value vs. Placebo [2]		0.1972
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0685 (-0.2184, 0.0815)
P-value vs. Placebo [3]		0.3683

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-13 pex-num-pats-thruwk8-13
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	11 (22.0000)	3 (6.1224)
n	11	3
Proportion	11/50 (22.0000)	3/49 (6.1224)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2658 (0.0787, 0.8971)
P-value vs. Placebo [1]		0.0331
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2005 (0.0496, 0.8101)
P-value vs. Placebo [2]		0.0246
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1785 (-0.4066, 0.0496)
P-value vs. Placebo [3]		0.1235
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	4 (8.0000)	1 (2.0408)
n	4	1
Proportion	4/50 (8.0000)	1/49 (2.0408)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2477 (0.0279, 2.1950)
P-value vs. Placebo [1]		0.2072
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2266 (0.0235, 2.1868)
P-value vs. Placebo [2]		0.1967
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0944 (-0.4051, 0.2163)
P-value vs. Placebo [3]		0.5479

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-13 pex-num-pats-thruwk8-13
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	7 (14.0000)	2 (4.0816)
n	7	2
Proportion	7/50 (14.0000)	2/49 (4.0816)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2655 (0.0583, 1.2100)
P-value vs. Placebo [1]		0.0859
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2199 (0.0408, 1.1846)
P-value vs. Placebo [2]		0.0774
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1159 (-0.3238, 0.0920)
P-value vs. Placebo [3]		0.2713

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-14 pex-num-pats-thruwk8-14
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	8 (7.2072)	8 (7.1429)
n	8	8
Proportion	8/111 (7.2072)	8/112 (7.1429)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0340 (0.4095, 2.6106)
P-value vs. Placebo [1]		0.9434
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9914 (0.3487, 2.8186)
P-value vs. Placebo [2]		0.9871
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0461 (-0.1503, 0.0580)
P-value vs. Placebo [3]		0.3835
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	1 (0.9009)	2 (1.7857)
n	1	2
Proportion	1/111 (0.9009)	2/112 (1.7857)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0353 (0.1885, 21.9753)
P-value vs. Placebo [1]		0.5567
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0656 (0.1782, 23.9455)
P-value vs. Placebo [2]		0.5602
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0089 (-0.1815, 0.1994)
P-value vs. Placebo [3]		0.9265

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-14 pex-num-pats-thruwk8-14
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	2 (1.8018)	2 (1.7857)
n	2	2
Proportion	2/111 (1.8018)	2/112 (1.7857)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0145 (0.1453, 7.0818)
P-value vs. Placebo [1]		0.9883
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9911 (0.1342, 7.3176)
P-value vs. Placebo [2]		0.9930
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0183 (-0.2443, 0.2077)
P-value vs. Placebo [3]		0.8732

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-15 pex-num-pats-thruwk8-15
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	18 (12.7660)	9 (6.3830)
n	18	9
Proportion	18/141 (12.7660)	9/141 (6.3830)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4993 (0.2335, 1.0675)
P-value vs. Placebo [1]		0.0731
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4444 (0.1896, 1.0417)
P-value vs. Placebo [2]		0.0620
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0808 (-0.1552, -0.0063)
P-value vs. Placebo [3]		0.0336
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	5 (3.5461)	2 (1.4184)
n	5	2
Proportion	5/141 (3.5461)	2/141 (1.4184)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3985 (0.0784, 2.0268)
P-value vs. Placebo [1]		0.2665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3801 (0.0715, 2.0196)
P-value vs. Placebo [2]		0.2553
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0398 (-0.1506, 0.0710)
P-value vs. Placebo [3]		0.4803

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-15 pex-num-pats-thruwk8-15
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	8 (5.6738)	3 (2.1277)
n	8	3
Proportion	8/141 (5.6738)	3/141 (2.1277)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3680 (0.0998, 1.3571)
P-value vs. Placebo [1]		0.1327
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3446 (0.0881, 1.3473)
P-value vs. Placebo [2]		0.1252
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0462 (-0.1263, 0.0339)
P-value vs. Placebo [3]		0.2575

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-16 pex-num-pats-thruwk8-16
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	1 (5.0000)	2 (10.0000)
n	1	2
Proportion	1/20 (5.0000)	2/20 (10.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.6856 (0.1972, 226.7101)
P-value vs. Placebo [1]		0.2814
Odds Ratio (OR) (95% CI)		20.3248 (0.0950, 4346.9802)
P-value vs. Placebo [2]		0.2624
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1028 (-0.5195, 0.7251)
P-value vs. Placebo [3]		0.7395
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	0 (0.0000)	1 (5.0000)
n	0	1
Proportion	0/20 (0.0000)	1/20 (5.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		18490893.490 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12871344.377 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9960
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0831 (-1.0821, 1.2484)
P-value vs. Placebo [3]		0.8858

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-16 pex-num-pats-thruwk8-16
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	1 (5.0000)	1 (5.0000)
n	1	1
Proportion	1/20 (5.0000)	1/20 (5.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		21.5582 (0.0034, 137659.0664)
P-value vs. Placebo [1]		0.4818
Odds Ratio (OR) (95% CI)		9.0742306E23 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9903
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0193 (-0.5870, 0.6256)
P-value vs. Placebo [3]		0.9489

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-17 pex-num-pats-thruwk8-17
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	11 (13.0952)	6 (7.6923)
n	11	6
Proportion	11/84 (13.0952)	6/78 (7.6923)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5721 (0.2267, 1.4440)
P-value vs. Placebo [1]		0.2353
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4824 (0.1620, 1.4361)
P-value vs. Placebo [2]		0.1888
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0967 (-0.2568, 0.0633)
P-value vs. Placebo [3]		0.2344
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	3 (3.5714)	1 (1.2821)
n	3	1
Proportion	3/84 (3.5714)	1/78 (1.2821)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3444 (0.0363, 3.2680)
P-value vs. Placebo [1]		0.3509
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3156 (0.0309, 3.2272)
P-value vs. Placebo [2]		0.3287
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0534 (-0.3727, 0.2658)
P-value vs. Placebo [3]		0.7415

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-17 pex-num-pats-thruwk8-17
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	4 (4.7619)	2 (2.5641)
n	4	2
Proportion	4/84 (4.7619)	2/78 (2.5641)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4863 (0.0924, 2.5588)
P-value vs. Placebo [1]		0.3924
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4588 (0.0782, 2.6899)
P-value vs. Placebo [2]		0.3855
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0342 (-0.1514, 0.0830)
P-value vs. Placebo [3]		0.5651

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-18 pex-num-pats-thruwk8-18
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	8 (10.3896)	5 (6.0241)
n	8	5
Proportion	8/77 (10.3896)	5/83 (6.0241)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5859 (0.2003, 1.7138)
P-value vs. Placebo [1]		0.3267
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5538 (0.1696, 1.8077)
P-value vs. Placebo [2]		0.3253
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0360 (-0.1273, 0.0553)
P-value vs. Placebo [3]		0.4374
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	2 (2.5974)	2 (2.4096)
n	2	2
Proportion	2/77 (2.5974)	2/83 (2.4096)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8932 (0.1287, 6.1984)
P-value vs. Placebo [1]		0.9084
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8877 (0.1182, 6.6698)
P-value vs. Placebo [2]		0.9073
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0003 (-0.1761, 0.1767)
P-value vs. Placebo [3]		0.9969

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-18 pex-num-pats-thruwk8-18
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	5 (6.4935)	2 (2.4096)
n	5	2
Proportion	5/77 (6.4935)	2/83 (2.4096)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3835 (0.0767, 1.9178)
P-value vs. Placebo [1]		0.2413
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3535 (0.0645, 1.9377)
P-value vs. Placebo [2]		0.2291
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0648 (-0.2145, 0.0850)
P-value vs. Placebo [3]		0.3944

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-19 pex-num-pats-thruwk8-19
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	14 (15.5556)	6 (6.1224)
n	14	6
Proportion	14/90 (15.5556)	6/98 (6.1224)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3981 (0.1615, 0.9811)
P-value vs. Placebo [1]		0.0454
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3362 (0.1198, 0.9434)
P-value vs. Placebo [2]		0.0385
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0980 (-0.1936, -0.0023)
P-value vs. Placebo [3]		0.0448
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	4 (4.4444)	1 (1.0204)
n	4	1
Proportion	4/90 (4.4444)	1/98 (1.0204)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2313 (0.0260, 2.0574)
P-value vs. Placebo [1]		0.1879
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2208 (0.0238, 2.0477)
P-value vs. Placebo [2]		0.1825
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0482 (-0.1833, 0.0869)
P-value vs. Placebo [3]		0.4826

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-19 pex-num-pats-thruwk8-19
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	6 (6.6667)	2 (2.0408)
n	6	2
Proportion	6/90 (6.6667)	2/98 (2.0408)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3063 (0.0632, 1.4839)
P-value vs. Placebo [1]		0.1407
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2853 (0.0550, 1.4791)
P-value vs. Placebo [2]		0.1344
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0506 (-0.1539, 0.0528)
P-value vs. Placebo [3]		0.3357

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-20 pex-num-pats-thruwk8-20
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	5 (7.0423)	5 (7.9365)
n	5	5
Proportion	5/71 (7.0423)	5/63 (7.9365)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0830 (0.3304, 3.5496)
P-value vs. Placebo [1]		0.8945
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0815 (0.2884, 4.0548)
P-value vs. Placebo [2]		0.9068
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0124 (-0.1299, 0.1050)
P-value vs. Placebo [3]		0.8344
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	1 (1.4085)	2 (3.1746)
n	1	2
Proportion	1/71 (1.4085)	2/63 (3.1746)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9823 (0.1842, 21.3280)
P-value vs. Placebo [1]		0.5698
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0353 (0.1654, 25.0396)
P-value vs. Placebo [2]		0.5763
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0170 (-0.2575, 0.2915)
P-value vs. Placebo [3]		0.9025

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-20 pex-num-pats-thruwk8-20
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	3 (4.2254)	2 (3.1746)
n	3	2
Proportion	3/71 (4.2254)	2/63 (3.1746)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6515 (0.1200, 3.5375)
P-value vs. Placebo [1]		0.6172
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6075 (0.0877, 4.2066)
P-value vs. Placebo [2]		0.6112
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0421 (-0.2165, 0.1323)
P-value vs. Placebo [3]		0.6338

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-21 pex-num-pats-thruwk8-21
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	12 (17.1429)	6 (9.6774)
n	12	6
Proportion	12/70 (17.1429)	6/62 (9.6774)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5931 (0.2375, 1.4813)
P-value vs. Placebo [1]		0.2609
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5182 (0.1773, 1.5145)
P-value vs. Placebo [2]		0.2274
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0881 (-0.2047, 0.0286)
P-value vs. Placebo [3]		0.1376
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	5 (7.1429)	2 (3.2258)
n	5	2
Proportion	5/70 (7.1429)	2/62 (3.2258)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4598 (0.0910, 2.3231)
P-value vs. Placebo [1]		0.3444
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4301 (0.0788, 2.3485)
P-value vs. Placebo [2]		0.3272
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0668 (-0.2492, 0.1156)
P-value vs. Placebo [3]		0.4701

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-21 pex-num-pats-thruwk8-21
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	9 (12.8571)	3 (4.8387)
n	9	3
Proportion	9/70 (12.8571)	3/62 (4.8387)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4034 (0.1149, 1.4164)
P-value vs. Placebo [1]		0.1551
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3359 (0.0834, 1.3534)
P-value vs. Placebo [2]		0.1239
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1259 (-0.3154, 0.0635)
P-value vs. Placebo [3]		0.1908

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-22 pex-num-pats-thruwk8-22
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	7 (7.6923)	5 (5.0505)
n	7	5
Proportion	7/91 (7.6923)	5/99 (5.0505)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6083 (0.2011, 1.8399)
P-value vs. Placebo [1]		0.3768
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5814 (0.1723, 1.9616)
P-value vs. Placebo [2]		0.3801
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0464 (-0.1345, 0.0417)
P-value vs. Placebo [3]		0.2998
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	0 (0.0000)	1 (1.0101)
n	0	1
Proportion	0/91 (0.0000)	1/99 (1.0101)
Relative Risk (RR) (95% CI)		15515512.783 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9963
Odds Ratio (OR) (95% CI)		23723606.573 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9967
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0281 (-0.8001, 0.8563)
P-value vs. Placebo [3]		0.9466

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-22 pex-num-pats-thruwk8-22
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	0 (0.0000)	1 (1.0101)
n	0	1
Proportion	0/91 (0.0000)	1/99 (1.0101)
Relative Risk (RR) (95% CI)		31250282.476 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9978
Odds Ratio (OR) (95% CI)		16294664.132 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9970
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0258 (-0.7999, 0.8514)
P-value vs. Placebo [3]		0.9510

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-23 pex-num-pats-thruwk8-23
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	13 (14.1304)	7 (7.2917)
n	13	7
Proportion	13/92 (14.1304)	7/96 (7.2917)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5155 (0.2156, 1.2329)
P-value vs. Placebo [1]		0.1355
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4651 (0.1740, 1.2432)
P-value vs. Placebo [2]		0.1262
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0716 (-0.1632, 0.0200)
P-value vs. Placebo [3]		0.1248
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	4 (4.3478)	3 (3.1250)
n	4	3
Proportion	4/92 (4.3478)	3/96 (3.1250)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7341 (0.1679, 3.2098)
P-value vs. Placebo [1]		0.6798
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7060 (0.1511, 3.2981)
P-value vs. Placebo [2]		0.6565
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0360 (-0.1697, 0.0977)
P-value vs. Placebo [3]		0.5958

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-23 pex-num-pats-thruwk8-23
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	8 (8.6957)	3 (3.1250)
n	8	3
Proportion	8/92 (8.6957)	3/96 (3.1250)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3536 (0.0975, 1.2823)
P-value vs. Placebo [1]		0.1131
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3173 (0.0792, 1.2709)
P-value vs. Placebo [2]		0.1044
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0685 (-0.1850, 0.0480)
P-value vs. Placebo [3]		0.2473

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-24 pex-num-pats-thruwk8-24
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	6 (8.6957)	4 (6.1538)
n	6	4
Proportion	6/69 (8.6957)	4/65 (6.1538)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6964 (0.2120, 2.2871)
P-value vs. Placebo [1]		0.5482
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6466 (0.1638, 2.5524)
P-value vs. Placebo [2]		0.5309
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0612 (-0.2295, 0.1070)
P-value vs. Placebo [3]		0.4728
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	1 (1.4493)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/69 (1.4493)	0/65 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9971
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9975
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0352 (-0.9820, 0.9115)
P-value vs. Placebo [3]		0.9414

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 10-24 pex-num-pats-thruwk8-24
 Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	1 (1.4493)	1 (1.5385)
n	1	1
Proportion	1/69 (1.4493)	1/65 (1.5385)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0042 (0.0628, 16.0699)
P-value vs. Placebo [1]		0.9976
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9964 (0.0578, 17.1800)
P-value vs. Placebo [2]		0.9980
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0012 (-0.3400, 0.3424)
P-value vs. Placebo [3]		0.9946

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05

Footnotes:

- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

	P-value for Interaction
<hr/>	
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	
Sex (Male vs. Female)[2]	0.2692
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9483
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.7798
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.6497
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.9717
Region (North America vs. Europe)[2]	0.7419
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.0773
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.2608
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.9673
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.1804
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9608
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.6746

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05
-[1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
-[2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

	P-value for Interaction
<hr/>	
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	
Sex (Male vs. Female)[2]	0.9957
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9999
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.9994
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.9690
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.8703
Region (North America vs. Europe)[2]	0.7981
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.2071
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.9958
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.5413
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.1740
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9949
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.9959

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05
-[1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
-[2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

	P-value for Interaction
<hr/>	
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics	
Sex (Male vs. Female)[2]	0.9951
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9999
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.5561
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.9501
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.9954
Region (North America vs. Europe)[2]	0.8525
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.2821
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.4926
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.8350
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.4792
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9948
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.4788

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-num-pats-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:05
-[1] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
-[2] P-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 12-1 pex-tte-thruwk8-1
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	7 (9.8592)	2 (2.7778)
Subjects Censored, n(%)	64 (90.1408)	70 (97.2222)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	0.9722 (0.8935, 0.9930)
8 Weeks	0.9097 (0.8090, 0.9587)	0.9722 (0.8935, 0.9930)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.2791 (0.0579, 1.3459)
P-value	-	0.1119

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-2 pex-tte-thruwk8-2
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	12 (13.3333)	9 (10.1124)
Subjects Censored, n(%)	78 (86.6667)	80 (89.8876)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9778 (0.9141, 0.9944)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
4 Weeks	0.9333 (0.8576, 0.9695)	0.9663 (0.8991, 0.9890)
8 Weeks	0.8997 (0.8162, 0.9465)	0.9549 (0.8843, 0.9828)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.6707 (0.2749, 1.6360)
P-value	-	0.3799

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-3 pex-tte-thruwk8-3
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (8.3333)	1 (4.7619)
Subjects Censored, n(%)	22 (91.6667)	20 (95.2381)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9583 (0.7392, 0.9940)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9583 (0.7392, 0.9940)	0.9524 (0.7072, 0.9932)
8 Weeks	0.9167 (0.7061, 0.9785)	0.9524 (0.7072, 0.9932)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-4 pex-tte-thruwk8-4
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	17 (12.4088)	10 (7.1429)
Subjects Censored, n(%)	120 (87.5912)	130 (92.8571)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9854 (0.9429, 0.9963)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
4 Weeks	0.9562 (0.9051, 0.9801)	0.9714 (0.9257, 0.9892)
8 Weeks	0.9027 (0.8380, 0.9424)	0.9642 (0.9162, 0.9850)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5418 (0.2460, 1.1936)
P-value	-	0.1283

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-5 pex-tte-thruwk8-5
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	15 (13.6364)	9 (8.4906)
Subjects Censored, n(%)	95 (86.3636)	97 (91.5094)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9818 (0.9293, 0.9954)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
4 Weeks	0.9545 (0.8942, 0.9808)	0.9623 (0.9026, 0.9857)
8 Weeks	0.8871 (0.8092, 0.9344)	0.9527 (0.8902, 0.9801)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5805 (0.2519, 1.3380)
P-value	-	0.2018

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-6 pex-tte-thruwk8-6
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (7.8431)	2 (3.6364)
Subjects Censored, n(%)	47 (92.1569)	53 (96.3636)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9804 (0.8689, 0.9972)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9608 (0.8522, 0.9900)	0.9818 (0.8779, 0.9974)
8 Weeks	0.9412 (0.8286, 0.9806)	0.9818 (0.8779, 0.9974)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4382 (0.0767, 2.5045)
P-value	-	0.3535

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-7 pex-tte-thruwk8-7
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (13.3333)	2 (12.5000)
Subjects Censored, n(%)	13 (86.6667)	14 (87.5000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.8392 (0.4940, 0.9573)	0.9375 (0.6323, 0.9910)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.7102 (0.0821, 6.1430)
P-value	-	0.7559

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-8 pex-tte-thruwk8-8
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	17 (11.6438)	9 (6.2069)
Subjects Censored, n(%)	129 (88.3562)	136 (93.7931)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9795 (0.9377, 0.9933)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
4 Weeks	0.9521 (0.9021, 0.9769)	0.9655 (0.9191, 0.9855)
8 Weeks	0.9109 (0.8514, 0.9472)	0.9655 (0.9191, 0.9855)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5096 (0.2250, 1.1541)
P-value	-	0.1060

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-9 pex-tte-thruwk8-9
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	10 (10.3093)	6 (6.3158)
Subjects Censored, n(%)	87 (89.6907)	89 (93.6842)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9794 (0.9201, 0.9948)	0.9895 (0.9276, 0.9985)
4 Weeks	0.9485 (0.8806, 0.9782)	0.9684 (0.9053, 0.9897)
8 Weeks	0.9058 (0.8266, 0.9499)	0.9684 (0.9053, 0.9897)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5593 (0.2027, 1.5434)
P-value	-	0.2619

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-10 pex-tte-thruwk8-10
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	9 (14.0625)	5 (7.5758)
Subjects Censored, n(%)	55 (85.9375)	61 (92.4242)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9688 (0.8808, 0.9921)	0.9697 (0.8842, 0.9923)
8 Weeks	0.9034 (0.7971, 0.9555)	0.9545 (0.8657, 0.9851)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5478 (0.1801, 1.6665)
P-value	-	0.2890

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-11 pex-tte-thruwk8-11
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	9 (10.9756)	6 (7.4074)
Subjects Censored, n(%)	73 (89.0244)	75 (92.5926)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9756 (0.9060, 0.9938)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9512 (0.8752, 0.9814)	0.9753 (0.9049, 0.9938)
8 Weeks	0.9143 (0.8286, 0.9582)	0.9753 (0.9049, 0.9938)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.6106 (0.2108, 1.7692)
P-value	-	0.3635

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-12 pex-tte-thruwk8-12
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	10 (12.6582)	5 (6.2500)
Subjects Censored, n(%)	69 (87.3418)	75 (93.7500)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	0.9875 (0.9146, 0.9982)
4 Weeks	0.9620 (0.8869, 0.9876)	0.9625 (0.8882, 0.9877)
8 Weeks	0.8949 (0.8004, 0.9461)	0.9498 (0.8718, 0.9809)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4903 (0.1670, 1.4394)
P-value	-	0.1946

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-13 pex-tte-thruwk8-13
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	11 (22.0000)	3 (6.1224)
Subjects Censored, n(%)	39 (78.0000)	46 (93.8776)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	8.7143	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9400 (0.8254, 0.9802)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9200 (0.8007, 0.9692)	0.9796 (0.8638, 0.9971)
8 Weeks	0.7892 (0.6413, 0.8815)	0.9796 (0.8638, 0.9971)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.2155 (0.0585, 0.7935)
P-value	-	0.0210

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-14 pex-tte-thruwk8-14
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	8 (7.2072)	8 (7.1429)
Subjects Censored, n(%)	103 (92.7928)	104 (92.8571)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
4 Weeks	0.9730 (0.9186, 0.9912)	0.9643 (0.9076, 0.9864)
8 Weeks	0.9550 (0.8952, 0.9810)	0.9553 (0.8959, 0.9811)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	1.0480 (0.3852, 2.8517)
P-value	-	0.9268

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-15 pex-tte-thruwk8-15
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	18 (12.7660)	9 (6.3830)
Subjects Censored, n(%)	123 (87.2340)	132 (93.6170)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9787 (0.9355, 0.9931)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9504 (0.8987, 0.9760)	0.9787 (0.9355, 0.9931)
8 Weeks	0.8989 (0.8350, 0.9389)	0.9716 (0.9261, 0.9892)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4543 (0.2007, 1.0281)
P-value	-	0.0583

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-16 pex-tte-thruwk8-16
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (5.0000)	2 (10.0000)
Subjects Censored, n(%)	19 (95.0000)	18 (90.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9000 (0.6560, 0.9740)
8 Weeks	0.9474 (0.6812, 0.9924)	0.9000 (0.6560, 0.9740)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-17 pex-tte-thruwk8-17
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	11 (13.0952)	6 (7.6923)
Subjects Censored, n(%)	73 (86.9048)	72 (92.3077)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9762 (0.9081, 0.9940)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9762 (0.9081, 0.9940)	0.9872 (0.9125, 0.9982)
8 Weeks	0.9031 (0.8154, 0.9504)	0.9742 (0.9007, 0.9935)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4789 (0.1696, 1.3520)
P-value	-	0.1644

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-18 pex-tte-thruwk8-18
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	8 (10.3896)	5 (6.0241)
Subjects Censored, n(%)	69 (89.6104)	78 (93.9759)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9870 (0.9114, 0.9982)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
4 Weeks	0.9351 (0.8510, 0.9724)	0.9518 (0.8767, 0.9816)
8 Weeks	0.9064 (0.8133, 0.9544)	0.9518 (0.8767, 0.9816)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5686 (0.1858, 1.7404)
P-value	-	0.3226

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-19 pex-tte-thruwk8-19
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	14 (15.5556)	6 (6.1224)
Subjects Censored, n(%)	76 (84.4444)	92 (93.8776)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9667 (0.9002, 0.9891)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9333 (0.8576, 0.9695)	0.9796 (0.9209, 0.9949)
8 Weeks	0.8862 (0.7985, 0.9372)	0.9693 (0.9078, 0.9900)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3617 (0.1389, 0.9416)
P-value	-	0.0372

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-20 pex-tte-thruwk8-20
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (7.0423)	5 (7.9365)
Subjects Censored, n(%)	66 (92.9577)	58 (92.0635)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	0.9524 (0.8596, 0.9844)
8 Weeks	0.9277 (0.8346, 0.9693)	0.9524 (0.8596, 0.9844)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	1.0554 (0.2974, 3.7449)
P-value	-	0.9335

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-21 pex-tte-thruwk8-21
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	12 (17.1429)	6 (9.6774)
Subjects Censored, n(%)	58 (82.8571)	56 (90.3226)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9714 (0.8906, 0.9928)	0.9839 (0.8910, 0.9977)
4 Weeks	0.9286 (0.8369, 0.9696)	0.9355 (0.8372, 0.9753)
8 Weeks	0.8674 (0.7601, 0.9289)	0.9355 (0.8372, 0.9753)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5612 (0.2104, 1.4970)
P-value	-	0.2485

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-22 pex-tte-thruwk8-22
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	7 (7.6923)	5 (5.0505)
Subjects Censored, n(%)	84 (92.3077)	94 (94.9495)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9890 (0.9246, 0.9984)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9780 (0.9150, 0.9945)	0.9899 (0.9305, 0.9986)
8 Weeks	0.9338 (0.8586, 0.9697)	0.9798 (0.9216, 0.9949)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5797 (0.1779, 1.8887)
P-value	-	0.3655

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-23 pex-tte-thruwk8-23
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	13 (14.1304)	7 (7.2917)
Subjects Censored, n(%)	79 (85.8696)	89 (92.7083)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9674 (0.9023, 0.9894)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9348 (0.8606, 0.9702)	0.9792 (0.9193, 0.9947)
8 Weeks	0.8658 (0.7752, 0.9216)	0.9792 (0.9193, 0.9947)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4678 (0.1834, 1.1928)
P-value	-	0.1117

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-24 pex-tte-thruwk8-24
 Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	6 (8.6957)	4 (6.1538)
Subjects Censored, n(%)	63 (91.3043)	61 (93.8462)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9846 (0.8958, 0.9978)
4 Weeks	0.9855 (0.9016, 0.9979)	0.9538 (0.8637, 0.9849)
8 Weeks	0.9565 (0.8712, 0.9858)	0.9385 (0.8443, 0.9764)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.7149 (0.2011, 2.5411)
P-value	-	0.6039

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 12-25 pex-tte-thruwk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Time to First Pulmonary Exacerbation through Week 8
Full Analysis Set

	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.3299
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9539
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.7911
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.6386
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.9936
Region (North America vs. Europe)[2]	0.7921
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.0523
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.2065
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.9065
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.1739
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9417
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.5810

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:10

Footnotes:

-[1] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect.

-[2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-1 pex-tte-abiv-thruwk8-1
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (5.6338)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	67 (94.3662)	72 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9378 (0.8415, 0.9764)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-2 pex-tte-abiv-thruwk8-2
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (5.5556)	4 (4.4944)
Subjects Censored, n(%)	85 (94.4444)	85 (95.5056)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9889 (0.9237, 0.9984)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
4 Weeks	0.9667 (0.9002, 0.9891)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
8 Weeks	0.9556 (0.8859, 0.9831)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.7389 (0.1951, 2.7989)
P-value	-	0.6561

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-3 pex-tte-abiv-thruwk8-3
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	24 (100.0000)	21 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-4 pex-tte-abiv-thruwk8-4
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	9 (6.5693)	4 (2.8571)
Subjects Censored, n(%)	128 (93.4307)	136 (97.1429)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9854 (0.9429, 0.9963)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
4 Weeks	0.9708 (0.9241, 0.9889)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
8 Weeks	0.9392 (0.8818, 0.9692)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4066 (0.1240, 1.3336)
P-value	-	0.1376

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-5 pex-tte-abiv-thruwk8-5
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	8 (7.2727)	3 (2.8302)
Subjects Censored, n(%)	102 (92.7273)	103 (97.1698)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9818 (0.9293, 0.9954)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
4 Weeks	0.9727 (0.9178, 0.9911)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
8 Weeks	0.9326 (0.8633, 0.9674)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3578 (0.0942, 1.3591)
P-value	-	0.1312

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-6 pex-tte-abiv-thruwk8-6
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (1.9608)	1 (1.8182)
Subjects Censored, n(%)	50 (98.0392)	54 (98.1818)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9804 (0.8689, 0.9972)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9804 (0.8689, 0.9972)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-7 pex-tte-abiv-thruwk8-7
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (13.3333)	1 (6.2500)
Subjects Censored, n(%)	13 (86.6667)	15 (93.7500)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.8392 (0.4940, 0.9573)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-8 pex-tte-abiv-thruwk8-8
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	7 (4.7945)	3 (2.0690)
Subjects Censored, n(%)	139 (95.2055)	142 (97.9310)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9863 (0.9463, 0.9966)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
4 Weeks	0.9726 (0.9287, 0.9896)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
8 Weeks	0.9589 (0.9108, 0.9813)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4195 (0.1084, 1.6243)
P-value	-	0.2085

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-9 pex-tte-abiv-thruwk8-9
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	6 (6.1856)	4 (4.2105)
Subjects Censored, n(%)	91 (93.8144)	91 (95.7895)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9897 (0.9291, 0.9985)	0.9895 (0.9276, 0.9985)
4 Weeks	0.9691 (0.9072, 0.9899)	0.9895 (0.9276, 0.9985)
8 Weeks	0.9366 (0.8641, 0.9711)	0.9895 (0.9276, 0.9985)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5825 (0.1620, 2.0947)
P-value	-	0.4079

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-10 pex-tte-abiv-thruwk8-10
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	3 (4.6875)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	61 (95.3125)	66 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9658 (0.8694, 0.9914)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-11 pex-tte-abiv-thruwk8-11
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (4.8780)	2 (2.4691)
Subjects Censored, n(%)	78 (95.1220)	79 (97.5309)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9878 (0.9166, 0.9983)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9634 (0.8909, 0.9881)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9512 (0.8752, 0.9814)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4607 (0.0819, 2.5930)
P-value	-	0.3793

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-12 pex-tte-abiv-thruwk8-12
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (6.3291)	2 (2.5000)
Subjects Censored, n(%)	74 (93.6709)	78 (97.5000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	0.9875 (0.9146, 0.9982)
4 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	0.9875 (0.9146, 0.9982)
8 Weeks	0.9455 (0.8609, 0.9793)	0.9875 (0.9146, 0.9982)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3304 (0.0616, 1.7724)
P-value	-	0.1963

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-13 pex-tte-abiv-thruwk8-13
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	7 (14.0000)	2 (4.0816)
Subjects Censored, n(%)	43 (86.0000)	47 (95.9184)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9600 (0.8494, 0.9898)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9600 (0.8494, 0.9898)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.8686 (0.7276, 0.9395)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.2180 (0.0438, 1.0859)
P-value	-	0.0630

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-14 pex-tte-abiv-thruwk8-14
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (1.8018)	2 (1.7857)
Subjects Censored, n(%)	109 (98.1982)	110 (98.2143)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
4 Weeks	0.9820 (0.9299, 0.9955)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
8 Weeks	0.9820 (0.9299, 0.9955)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.9936 (0.1374, 7.1844)
P-value	-	0.9949

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-15 pex-tte-abiv-thruwk8-15
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	8 (5.6738)	3 (2.1277)
Subjects Censored, n(%)	133 (94.3262)	138 (97.8723)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9858 (0.9445, 0.9964)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9716 (0.9262, 0.9893)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9485 (0.8947, 0.9752)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3390 (0.0884, 1.2996)
P-value	-	0.1146

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-16 pex-tte-abiv-thruwk8-16
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (5.0000)	1 (5.0000)
Subjects Censored, n(%)	19 (95.0000)	19 (95.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
8 Weeks	0.9474 (0.6812, 0.9924)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-17 pex-tte-abiv-thruwk8-17
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (4.7619)	2 (2.5641)
Subjects Censored, n(%)	80 (95.2381)	76 (97.4359)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9881 (0.9185, 0.9983)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9881 (0.9185, 0.9983)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9628 (0.8889, 0.9879)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4483 (0.0793, 2.5346)
P-value	-	0.3640

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-18 pex-tte-abiv-thruwk8-18
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (6.4935)	2 (2.4096)
Subjects Censored, n(%)	72 (93.5065)	81 (97.5904)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9870 (0.9114, 0.9982)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
4 Weeks	0.9610 (0.8841, 0.9873)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
8 Weeks	0.9325 (0.8449, 0.9714)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3656 (0.0701, 1.9059)
P-value	-	0.2323

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-19 pex-tte-abiv-thruwk8-19
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	6 (6.6667)	2 (2.0408)
Subjects Censored, n(%)	84 (93.3333)	96 (97.9592)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9778 (0.9141, 0.9944)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9667 (0.9002, 0.9891)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9417 (0.8650, 0.9754)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.2783 (0.0551, 1.4065)
P-value	-	0.1218

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-20 pex-tte-abiv-thruwk8-20
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	3 (4.2254)	2 (3.1746)
Subjects Censored, n(%)	68 (95.7746)	61 (96.8254)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
8 Weeks	0.9559 (0.8692, 0.9856)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.6154 (0.1006, 3.7639)
P-value	-	0.5993

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-21 pex-tte-abiv-thruwk8-21
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	9 (12.8571)	3 (4.8387)
Subjects Censored, n(%)	61 (87.1429)	59 (95.1613)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9714 (0.8906, 0.9928)	0.9839 (0.8910, 0.9977)
4 Weeks	0.9429 (0.8549, 0.9782)	0.9839 (0.8910, 0.9977)
8 Weeks	0.8818 (0.7769, 0.9392)	0.9839 (0.8910, 0.9977)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3526 (0.0937, 1.3266)
P-value	-	0.1231

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-22 pex-tte-abiv-thruwk8-22
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	1 (1.0101)
Subjects Censored, n(%)	91 (100.0000)	98 (98.9899)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-23 pex-tte-abiv-thruwk8-23
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	8 (8.6957)	3 (3.1250)
Subjects Censored, n(%)	84 (91.3043)	93 (96.8750)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9783 (0.9159, 0.9945)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9674 (0.9023, 0.9894)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9197 (0.8383, 0.9611)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3124 (0.0811, 1.2040)
P-value	-	0.0910

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-24 pex-tte-abiv-thruwk8-24
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (1.4493)	1 (1.5385)
Subjects Censored, n(%)	68 (98.5507)	64 (98.4615)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9846 (0.8958, 0.9978)
4 Weeks	0.9855 (0.9016, 0.9979)	0.9846 (0.8958, 0.9978)
8 Weeks	0.9855 (0.9016, 0.9979)	0.9846 (0.8958, 0.9978)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 16-25 pex-tte-abiv-thruwk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Intravenous Antibiotics through Week 8
Full Analysis Set

	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.9732
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.9990
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.5490
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	0.9520
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.9482
Region (North America vs. Europe)[2]	0.9080
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.2541
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.4483
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.8282
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.4727
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9837
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.4574

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-abiv-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:07

Footnotes:

-[1] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect.

-[2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-1 pex-tte-hosp-thruwk8-1
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Male

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 72
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (1.4085)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	70 (98.5915)	72 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-2 pex-tte-hosp-thruwk8-2
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Sex: Female

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 89
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (4.4444)	3 (3.3708)
Subjects Censored, n(%)	86 (95.5556)	86 (96.6292)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9889 (0.9237, 0.9984)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9778 (0.9141, 0.9944)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
8 Weeks	0.9667 (0.9002, 0.9891)	0.9888 (0.9229, 0.9984)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.6557 (0.1429, 3.0096)
P-value	-	0.5873

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-3 pex-tte-hosp-thruwk8-3
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24	TEZ/IVA N = 21
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	24 (100.0000)	21 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-4 pex-tte-hosp-thruwk8-4
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 137	TEZ/IVA N = 140
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (3.6496)	3 (2.1429)
Subjects Censored, n(%)	132 (96.3504)	137 (97.8571)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9854 (0.9429, 0.9963)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9781 (0.9337, 0.9929)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
8 Weeks	0.9708 (0.9241, 0.9889)	0.9929 (0.9504, 0.9990)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5694 (0.1346, 2.4098)
P-value	-	0.4443

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-5 pex-tte-hosp-thruwk8-5
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 110	TEZ/IVA N = 106
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (4.5455)	3 (2.8302)
Subjects Censored, n(%)	105 (95.4545)	103 (97.1698)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9818 (0.9293, 0.9954)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9727 (0.9178, 0.9911)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
8 Weeks	0.9636 (0.9060, 0.9862)	0.9906 (0.9349, 0.9987)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.6054 (0.1432, 2.5587)
P-value	-	0.4950

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-6 pex-tte-hosp-thruwk8-6
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51	TEZ/IVA N = 55
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	51 (100.0000)	55 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-7 pex-tte-hosp-thruwk8-7
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15	TEZ/IVA N = 16
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	1 (6.2500)
Subjects Censored, n(%)	15 (100.0000)	15 (93.7500)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-8 pex-tte-hosp-thruwk8-8
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 146	TEZ/IVA N = 145
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (3.4247)	2 (1.3793)
Subjects Censored, n(%)	141 (96.5753)	143 (98.6207)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9863 (0.9463, 0.9966)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9795 (0.9377, 0.9933)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
8 Weeks	0.9726 (0.9287, 0.9896)	0.9931 (0.9521, 0.9990)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3942 (0.0760, 2.0452)
P-value	-	0.2678

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-9 pex-tte-hosp-thruwk8-9
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97	TEZ/IVA N = 95
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	3 (3.0928)	2 (2.1053)
Subjects Censored, n(%)	94 (96.9072)	93 (97.8947)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9897 (0.9291, 0.9985)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9794 (0.9201, 0.9948)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9691 (0.9072, 0.9899)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.5601 (0.0897, 3.4989)
P-value	-	0.5352

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-10 pex-tte-hosp-thruwk8-10
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 64	TEZ/IVA N = 66
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (3.1250)	1 (1.5152)
Subjects Censored, n(%)	62 (96.8750)	65 (98.4848)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	0.9848 (0.8973, 0.9979)
8 Weeks	0.9844 (0.8942, 0.9978)	0.9848 (0.8973, 0.9979)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-11 pex-tte-hosp-thruwk8-11
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Region: North America

	Placebo N = 82	TEZ/IVA N = 81
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	3 (3.6585)	2 (2.4691)
Subjects Censored, n(%)	79 (96.3415)	79 (97.5309)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9878 (0.9166, 0.9983)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9756 (0.9060, 0.9938)	0.9877 (0.9156, 0.9983)
8 Weeks	0.9634 (0.8909, 0.9881)	0.9877 (0.9156, 0.9983)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.7107 (0.1157, 4.3637)
P-value	-	0.7123

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-12 pex-tte-hosp-thruwk8-12
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Region: Europe

	Placebo N = 79	TEZ/IVA N = 80
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (2.5316)	1 (1.2500)
Subjects Censored, n(%)	77 (97.4684)	79 (98.7500)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9873 (0.9135, 0.9982)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-13 pex-tte-hosp-thruwk8-13
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50	TEZ/IVA N = 49
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (8.0000)	1 (2.0408)
Subjects Censored, n(%)	46 (92.0000)	48 (97.9592)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9600 (0.8494, 0.9898)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9600 (0.8494, 0.9898)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9400 (0.8254, 0.9802)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:08

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-14 pex-tte-hosp-thruwk8-14
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 111	TEZ/IVA N = 112
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (0.9009)	2 (1.7857)
Subjects Censored, n(%)	110 (99.0991)	110 (98.2143)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9910 (0.9378, 0.9987)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
8 Weeks	0.9910 (0.9378, 0.9987)	0.9911 (0.9383, 0.9987)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-15 pex-tte-hosp-thruwk8-15
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 141	TEZ/IVA N = 141
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (3.5461)	2 (1.4184)
Subjects Censored, n(%)	136 (96.4539)	139 (98.5816)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9858 (0.9445, 0.9964)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9787 (0.9355, 0.9931)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9716 (0.9262, 0.9893)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.3750 (0.0712, 1.9743)
P-value	-	0.2471

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-16 pex-tte-hosp-thruwk8-16
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20	TEZ/IVA N = 20
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	1 (5.0000)
Subjects Censored, n(%)	20 (100.0000)	19 (95.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9500 (0.6947, 0.9928)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-17 pex-tte-hosp-thruwk8-17
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84	TEZ/IVA N = 78
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	3 (3.5714)	1 (1.2821)
Subjects Censored, n(%)	81 (96.4286)	77 (98.7179)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9881 (0.9185, 0.9983)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9881 (0.9185, 0.9983)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9762 (0.9081, 0.9940)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-18 pex-tte-hosp-thruwk8-18
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 77	TEZ/IVA N = 83
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	2 (2.5974)	2 (2.4096)
Subjects Censored, n(%)	75 (97.4026)	81 (97.5904)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9870 (0.9114, 0.9982)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9740 (0.9001, 0.9934)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
8 Weeks	0.9740 (0.9001, 0.9934)	0.9880 (0.9175, 0.9983)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.9277 (0.1244, 6.9168)
P-value	-	0.9417

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-19 pex-tte-hosp-thruwk8-19
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90	TEZ/IVA N = 98
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (4.4444)	1 (1.0204)
Subjects Censored, n(%)	86 (95.5556)	97 (98.9796)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9778 (0.9141, 0.9944)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9778 (0.9141, 0.9944)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9667 (0.9002, 0.9891)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-20 pex-tte-hosp-thruwk8-20
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 71	TEZ/IVA N = 63
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (1.4085)	2 (3.1746)
Subjects Censored, n(%)	70 (98.5915)	61 (96.8254)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
8 Weeks	0.9859 (0.9042, 0.9980)	0.9841 (0.8926, 0.9977)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for >=4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-21 pex-tte-hosp-thruwk8-21
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70	TEZ/IVA N = 62
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	5 (7.1429)	2 (3.2258)
Subjects Censored, n(%)	65 (92.8571)	60 (96.7742)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9714 (0.8906, 0.9928)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9571 (0.8730, 0.9860)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9429 (0.8549, 0.9782)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.4153 (0.0778, 2.2159)
P-value	-	0.3036

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-22 pex-tte-hosp-thruwk8-22
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 91	TEZ/IVA N = 99
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	0 (0.0000)	1 (1.0101)
Subjects Censored, n(%)	91 (100.0000)	98 (98.9899)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9899 (0.9305, 0.9986)
8 Weeks	1.0000 (- , -)	0.9899 (0.9305, 0.9986)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- CI: Confidence interval.
- Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.
- PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.
- Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-23 pex-tte-hosp-thruwk8-23
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 92	TEZ/IVA N = 96
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	4 (4.3478)	3 (3.1250)
Subjects Censored, n(%)	88 (95.6522)	93 (96.8750)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	0.9783 (0.9159, 0.9945)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9783 (0.9159, 0.9945)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
8 Weeks	0.9674 (0.9023, 0.9894)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	0.7291 (0.1611, 3.2996)
P-value	-	0.6816

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-24 pex-tte-hosp-thruwk8-24
 Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
 Full Analysis Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69	TEZ/IVA N = 65
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events, n(%)	1 (1.4493)	0 (0.0000)
Subjects Censored, n(%)	68 (98.5507)	65 (100.0000)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimate (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (- , -)	1.0000 (- , -)
4 Weeks	0.9855 (0.9016, 0.9979)	1.0000 (- , -)
8 Weeks	0.9855 (0.9016, 0.9979)	1.0000 (- , -)
Hazard Ratio, (95% CI)	-	- (- , -)
P-value	-	-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

-CI: Confidence interval.

-Pulmonary Exacerbation (PEX): new or change in antibiotic therapy for ≥ 4 sinopulmonary signs/symptoms.

-PEX Analysis Period: Time from the first dose in the treatment period to the last efficacy assessment up to Week 8 of the same treatment period.

-Hazard ratio and corresponding p-value are from Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 14-25 pex-tte-hosp-thruwk8-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Time to First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 8
Full Analysis Set

	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)[2]	0.9585
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)[2]	0.7929
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)[1]	0.9682
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)[1]	<0.0001
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)[2]	0.9248
Region (North America vs. Europe)[2]	0.8330
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)[2]	0.1863
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[2]	0.9786
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[2]	0.5477
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[2]	0.1706
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[2]	0.9840
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)[2]	0.9858

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-pex-tte-hosp-thruwk8-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:09

Footnotes:

- [1] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect.
- [2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model (at least 2 events in each treatment) for time to first event or censoring, with treatment, period, subgroup, treatment*subgroup, study baseline percent predicted FEV1 as fixed effects and subject as a random effect.

Table 2.2.1
 Treatment by Subgroup Factor Interaction TEAEs by SOC and PT
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any TEAEs	
Sex (Male vs Female)	0.7196*
Age at Screening (< 18 years vs ≥ 18 years)	0.8910*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<40% vs ≥40%)	0.6141*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<70% vs ≥70%)	0.6021*
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs Class II-IV Residual Function)	0.1357*
Region (North America vs Europe)	0.4498*
Prior use of inhaled antibiotic (yes vs no)	0.3871*
Prior use of inhaled bronchodilator (yes vs no)	0.5518*
Prior use of inhaled hypertonic saline (yes vs no)	0.2240*
Prior use of inhaled corticosteroids (yes vs no)	0.8755*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value<0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

Table 2.2.1
Treatment by Subgroup Factor Interaction TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline (positive vs negative)	0.9741*
Prior use of azithromycin (yes vs no)	0.4602*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
- P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value<0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with any TEAEs	52 (72.22)	46 (63.01)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8916 (0.7395, 1.0750) 0.2274*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4394 (0.1188, 1.6250) 0.2095
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0900 (-0.2258, 0.0459) 0.1925*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with any TEAEs	70 (77.78)	65 (73.03)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9206 (0.8000, 1.0593) 0.2461*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7107 (0.3268, 1.5453) 0.3804
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0641 (-0.1764, 0.0482) 0.2616*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with any TEAEs	15 (62.50)	13 (61.90)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9274 (0.6135, 1.4020) 0.7147*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7687 (0.1142, 5.1735) 0.7621
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0368 (-0.3110, 0.2375) 0.7881*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with any TEAEs	107 (77.54)	98 (69.50)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9049 (0.8060, 1.0159) 0.0902*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5753 (0.2954, 1.1205) 0.1025
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0815 (-0.1720, 0.0089) 0.0772*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (86.67)	12 (75.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8395 (0.4376, 1.6104) 0.5866*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3517 (0.0016, 75.2886) 0.6591
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1436 (-0.5951, 0.3080) 0.5202*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with any TEAEs	109 (74.15)	99 (67.81)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9120 (0.8077, 1.0297) 0.1365*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6387 (0.3319, 1.2294) 0.1765
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0703 (-0.1627, 0.0221) 0.1355*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with any TEAEs	82 (73.87)	70 (65.42)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8902 (0.7686, 1.0310) 0.1199*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5515 (0.2653, 1.1466) 0.1088
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0922 (-0.2010, 0.0167) 0.0966*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with any TEAEs	40 (78.43)	41 (74.55)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9373 (0.7880, 1.1149) 0.4608*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7188 (0.1857, 2.7826) 0.6192
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0492 (-0.1915, 0.0931) 0.4949*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with any TEAEs	72 (74.23)	68 (70.83)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9848 (0.8681, 1.1172) 0.8110*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7513 (0.3649, 1.5471) 0.4295
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0221 (-0.1259, 0.0817) 0.6753*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with any TEAEs	50 (76.92)	43 (65.15)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8173 (0.6675, 1.0007) 0.0507*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3308 (0.0772, 1.4172) 0.1311
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1381 (-0.2843, 0.0082) 0.0640*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with any TEAEs	62 (74.70)	59 (71.95)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9444 (0.7975, 1.1184) 0.5050*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7330 (0.3041, 1.7668) 0.4799
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0437 (-0.1724, 0.0851) 0.5041*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Region = Europe

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with any TEAEs	60 (75.95)	52 (65.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8825 (0.7616, 1.0226) 0.0957*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4536 (0.1429, 1.4405) 0.1736
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1003 (-0.2137, 0.0131) 0.0825*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with any TEAEs	37 (74.00)	37 (74.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9710 (0.8164, 1.1547) 0.7365*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.8535 (0.2992, 2.4348) 0.7564
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0250 (-0.1684, 0.1183) 0.7299*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with any TEAEs	85 (75.89)	74 (66.07)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8771 (0.7586, 1.0142) 0.0765*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5141 (0.2342, 1.1288) 0.0957
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0993 (-0.2069, 0.0084) 0.0705*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with any TEAEs	109 (76.76)	100 (70.42)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9216 (0.8213, 1.0341) 0.1640*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6036 (0.3010, 1.2104) 0.1523
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0668 (-0.1573, 0.0236) 0.1470*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (65.00)	11 (55.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8000 (0.5128, 1.2481) 0.3159*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6294 (0.0946, 4.1868) 0.5718
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1224 (-0.4092, 0.1643) 0.3926*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled hypertonic saline: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with any TEAEs	59 (70.24)	57 (72.15)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9751 (0.8292, 1.1467) 0.7592*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.9366 (0.4133, 2.1224) 0.8725
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0158 (-0.1414, 0.1097) 0.8036*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled hypertonic saline: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with any TEAEs	63 (80.77)	54 (65.06)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8426 (0.7133, 0.9954) 0.0441*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3175 (0.0913, 1.1038) 0.0699
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1370 (-0.2598, -0.0142) 0.0290*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled corticosteroids: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with any TEAEs	67 (74.44)	67 (67.68)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9035 (0.7816, 1.0445) 0.1690*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5795 (0.2372, 1.4161) 0.2250
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0782 (-0.1903, 0.0338) 0.1700*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled corticosteroids: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with any TEAEs	55 (76.39)	44 (69.84)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9136 (0.7632, 1.0937) 0.3223*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6309 (0.2451, 1.6237) 0.3284
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0712 (-0.2089, 0.0665) 0.3082*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with any TEAEs	72 (77.42)	66 (68.04)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9204 (0.8063, 1.0508) 0.2183*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5184 (0.2264, 1.1868) 0.1169
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0777 (-0.1836, 0.0282) 0.1497*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with any TEAEs	50 (72.46)	45 (69.23)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9127 (0.7460, 1.1167) 0.3720*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.8167 (0.2927, 2.2787) 0.6908
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0553 (-0.2037, 0.0931) 0.4622*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of azithromycin: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with any TEAEs	58 (82.86)	45 (71.43)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9542 (0.8116, 1.1220) 0.5680*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4921 (0.1950, 1.2414) 0.1281
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0568 (-0.1907, 0.0770) 0.4024*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.2
 Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of azithromycin: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with any TEAEs	64 (69.57)	66 (66.67)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8855 (0.7546, 1.0391) 0.1354*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6655 (0.2670, 1.6591) 0.3743
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0731 (-0.1935, 0.0473) 0.2326*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with event in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.3
 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	
Sex (Male vs Female)	-
Age at Screening (< 18 years vs ≥ 18 years)	-
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<40% vs ≥40%)	0.9985*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<70% vs ≥70%)	-
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs Class II-IV Residual Function)	-
Region (North America vs Europe)	-
Prior use of inhaled antibiotic (yes vs no)	-
Prior use of inhaled bronchodilator (yes vs no)	0.9983*
Prior use of inhaled hypertonic saline (yes vs no)	-
Prior use of inhaled corticosteroids (yes vs no)	-

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

Table 2.2.3
 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline (positive vs negative)	-
Prior use of azithromycin (yes vs no)	-

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - N/C: model does not converge.
 Program: VX661\108\Germandossier2020\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-10subs-int.sas
 Creation: 25FEB2020 3:49

Table 2.2.4
 Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0000 (-, -)

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.4
 Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	8 (5.44)	2 (1.37)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.2518 (0.0540, 1.1735) 0.0789*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.2419 (0.0468, 1.2499) 0.0892
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0407 (-0.0821, 0.0007) 0.0541*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.4
 Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	8 (5.63)	2 (1.41)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.2502 (0.0537, 1.1658) 0.0775*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.2398 (0.0486, 1.1840) 0.0788
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0422 (-0.0850, 0.0006) 0.0531*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.4
 Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0000 (-, -)

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.

- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.5
 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Serious TEAEs by SOC and PT
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any Serious TEAEs	
Sex (Male vs Female)	-
Age at Screening (< 18 years vs ≥ 18 years)	0.9796*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<40% vs ≥40%)	0.9814*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<70% vs ≥70%)	-
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs Class II-IV Residual Function)	-
Region (North America vs Europe)	-
Prior use of inhaled antibiotic (yes vs no)	0.9166*
Prior use of inhaled bronchodilator (yes vs no)	0.9766*
Prior use of inhaled hypertonic saline (yes vs no)	-
Prior use of inhaled corticosteroids (yes vs no)	-

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - N/C: model does not converge.

Table 2.2.5
 Treatment by Subgroup Factor Interaction for Serious TEAEs by SOC and PT
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline (positive vs negative)	-
Prior use of azithromycin (yes vs no)	-

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, p-value will be reported if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	1 (4.17)	0
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.0000 (-, -) -
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.0000 (-, -) -
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0688 (-0.6921, 0.5545) 0.8249*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value < 0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	8 (5.80)	4 (2.84)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.4896 (0.1501, 1.5970) 0.2354*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4775 (0.1356, 1.6822) 0.2455
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0296 (-0.0774, 0.0183) 0.2247*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	1 (6.67)	0
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.0000 (-, -) -
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.0000 (-, -) -
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1161 (-0.8755, 0.6432) 0.7564*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥40%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	8 (5.44)	4 (2.74)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5037 (0.1543, 1.6445) 0.2549*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4933 (0.1413, 1.7225) 0.2635
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0270 (-0.0724, 0.0184) 0.2428*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	2 (4.00)	1 (2.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.4764 (0.0433, 5.2386) 0.5407*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4602 (0.0387, 5.4718) 0.5353*
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0285 (-0.1518, 0.0948) 0.6358

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	7 (6.25)	3 (2.68)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.4286 (0.1129, 1.6272) 0.2121*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4126 (0.1031, 1.6507) 0.2096*
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0374 (-0.0916, 0.0168) 0.1755*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: yes

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	9 (6.34)	3 (2.11)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.3316 (0.0912, 1.2060) 0.0935*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3166 (0.0834, 1.2028) 0.0910*
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0425 (-0.0887, 0.0038) 0.0716*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.

- Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.6
 Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
 (Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: no

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any Serious TEAEs	0	1 (5.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0500 (-, -)

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup analyses are performed at SOC/PT level only if 1) Respective analysis on the study level is done and relative risk of respective treatment effect at study level is statistically significant (p-value <0.05); 2) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor); and 3) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor). For the overall rate, it is performed if conditions (2) and (3) are met.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the TEZ/IVA column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 20-25 teae-disc-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
Safety Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.9931
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.9960
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.9941
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.9967
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.9931
Region (North America vs. Europe)	0.9932
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.9944
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9961
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.9934
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.9932
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.9935
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9936

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

- p-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

Table 20-1 t-teae-disc-1
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Sex: Male

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.3889)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/72 (1.3889)	0/73 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9828
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9849
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0213 (-0.3534, 0.3108)
P-value vs. Placebo [3]		0.8993

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-2 t-teae-disc-2
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Sex: Female

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/90 (0.0000)	0/89 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-3 t-teae-disc-3
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/24 (0.0000)	0/21 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-4 t-teae-disc-4
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (0.7246)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/138 (0.7246)	0/141 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9852
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9802
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0108 (-0.2421, 0.2206)
P-value vs. Placebo [3]		0.9271

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-5 t-teae-disc-5
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (0.9009)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/111 (0.9009)	0/107 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9799
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9824
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0138 (-0.2762, 0.2487)
P-value vs. Placebo [3]		0.9177

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-6 t-teae-disc-6
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/51 (0.0000)	0/55 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-7 t-teae-disc-7
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/15 (0.0000)	0/16 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-8 t-teae-disc-8
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (0.6803)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/147 (0.6803)	0/146 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9850
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9800
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0101 (-0.2367, 0.2165)
P-value vs. Placebo [3]		0.9301

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-9 t-teae-disc-9
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/97 (0.0000)	0/96 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-10 t-teae-disc-10
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.5385)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/65 (1.5385)	0/66 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9836
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9856
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0229 (-0.3703, 0.3244)
P-value vs. Placebo [3]		0.8963

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-11 t-teae-disc-11
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Region: North America

	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.2048)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/83 (1.2048)	0/82 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9820
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9842
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0187 (-0.3122, 0.2747)
P-value vs. Placebo [3]		0.8999

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-12 t-teae-disc-12
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Region: Europe

	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/79 (0.0000)	0/80 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-13 t-teae-disc-13
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/50 (0.0000)	0/50 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-14 t-teae-disc-14
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (0.8929)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/112 (0.8929)	0/112 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9796
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9821
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0132 (-0.2755, 0.2492)
P-value vs. Placebo [3]		0.9214

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-15 t-teae-disc-15
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (0.7042)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/142 (0.7042)	0/142 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9852
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9802
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0105 (-0.2387, 0.2177)
P-value vs. Placebo [3]		0.9279

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-16 t-teae-disc-16
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/20 (0.0000)	0/20 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-17 t-teae-disc-17
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/84 (0.0000)	0/79 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-18 t-teae-disc-18
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.2821)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/78 (1.2821)	0/83 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9820
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9842
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0182 (-0.3326, 0.2961)
P-value vs. Placebo [3]		0.9089

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-19 t-teae-disc-19
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/90 (0.0000)	0/99 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-20 t-teae-disc-20
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.3889)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/72 (1.3889)	0/63 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9841
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9787
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0214 (-0.3683, 0.3255)
P-value vs. Placebo [3]		0.9029

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-21 t-teae-disc-21
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/70 (0.0000)	0/63 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-22 t-teae-disc-22
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.0870)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/92 (1.0870)	0/99 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9803
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9827
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0169 (-0.2951, 0.2613)
P-value vs. Placebo [3]		0.9046

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-23 t-teae-disc-23
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	1 (1.0753)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/93 (1.0753)	0/97 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9807
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9831
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0156 (-0.2883, 0.2571)
P-value vs. Placebo [3]		0.9102

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 20-24 t-teae-disc-24
 Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with Any TEAEs leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/69 (0.0000)	0/65 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-disc-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:41

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity.

Table 2.2.7

Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events Safety Set

	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	
Sex (Male vs Female)	0.7054*
Age at Screening (< 18 years vs ≥ 18 years)	0.7079*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<40% vs ≥40%)	0.4220*
Percent predicted FEV ₁ at Baseline (<70% vs ≥70%)	0.7829*
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs Class II-IV Residual Function)	0.5345*
Region (North America vs Europe)	0.7988*
Prior use of inhaled antibiotic (yes vs no)	0.0588*
Prior use of inhaled bronchodilator (yes vs no)	0.9117*
Prior use of inhaled hypertonic saline (yes vs no)	0.4203*
Prior use of inhaled corticosteroids (yes vs no)	0.3204*
Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline (positive vs negative)	0.1459*
Prior use of azithromycin (yes vs no)	0.3881*

- MedDRA version 19.1.

- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- P-values are for Relative Risk obtained from Generalized Linear Mixed Model for Outcome = treatment, period, subgroup (one factor at a time), treatment*subgroup and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effect and indicated by '*'.
 - P-values are reported only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).

- N/C: model does not converge.

- N/C: model does not converge.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Male

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	10 (13.89)	8 (10.96)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7883 (0.3324, 1.8693) 0.5869*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7075 (0.2135, 2.3451) 0.5606
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0288 (-0.1262, 0.0686) 0.5592*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Sex = Female

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	21 (23.33)	13 (14.61)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6422 (0.3464, 1.1907) 0.1586*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4068 (0.1281, 1.2913) 0.1237
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1191 (-0.2172, -0.0211) 0.0175*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	5 (20.83)	4 (19.05)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8260 (0.2606, 2.6180) 0.7397*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7805 (0.1183, 5.1512) 0.7732
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0068 (-0.2111, 0.1975) 0.9469*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Age at Screening \geq 18 years

	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	26 (18.84)	17 (12.06)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6574 (0.3763, 1.1486) 0.1401*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4575 (0.1775, 1.1790) 0.1039
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0886 (-0.1632, -0.0141) 0.0200*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <40%

	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	2 (13.33)	3 (18.75)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.1250 (0.2491, 5.0803) 0.8740*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.1991 (0.0826, 17.4079) 0.8770
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0191 (-0.5114, 0.5495) 0.9418*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥40%

	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	29 (19.73)	18 (12.33)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6366 (0.3722, 1.0888) 0.0988*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4561 (0.1900, 1.0950) 0.0781
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0872 (-0.1637, -0.0107) 0.0256*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline <70%

	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	22 (19.82)	15 (14.02)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7116 (0.3903, 1.2972) 0.2653*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.2623 (0.0320, 2.1487) 0.2073
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0779 (-0.1752, 0.0194) 0.1158*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Percent predicted FEV₁ at Baseline ≥70%

	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	9 (17.65)	6 (10.91)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6420 (0.2631, 1.5664) 0.3267*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5390 (0.0007, 433.0385) 0.8504
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0648 (-0.3113, 0.1816) 0.6030*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	19 (19.59)	14 (14.58)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7658 (0.4086, 1.4350) 0.4029*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6057 (0.2366, 1.5508) 0.2885
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1011 (-0.1993, -0.0028) 0.0438*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	12 (18.46)	7 (10.61)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5582 (0.2409, 1.2934) 0.1722*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4744 (0.1098, 2.0486) 0.3065
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0143 (-0.1196, 0.0910) 0.7885*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8
 Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = North America

	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	16 (19.28)	12 (14.63)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7291 (0.3707, 1.4341) 0.3577*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6237 (0.2293, 1.6967) 0.3464
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0668 (-0.1719, 0.0382) 0.2107*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Region = Europe

	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	15 (18.99)	9 (11.25)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6440 (0.3021, 1.3729) 0.2526*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3111 (0.0462, 2.0966) 0.2224
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0874 (-0.1824, 0.0075) 0.0708*

- MedDRA version 19.1.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
 - [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: yes

	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	17 (34.00)	7 (14.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.3883 (0.1778, 0.8478) 0.0181*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.1515 (0.0178, 1.2874) 0.0809
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1939 (-0.3539, -0.0340) 0.0180*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Prior use of inhaled antibiotic: no

	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	14 (12.50)	14 (12.50)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.0547 (0.5339, 2.0835) 0.8777*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.0280 (0.3269, 3.2332) 0.9616
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0397 (-0.1105, 0.0311) 0.2708*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of inhaled bronchodilator: yes

	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	27 (19.01)	18 (12.68)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6787 (0.3950, 1.1662) 0.1598*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5308 (0.2370, 1.1888) 0.1217
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0858 (-0.1597, -0.0118) 0.0231*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Prior use of inhaled bronchodilator: no

	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	4 (20.00)	3 (15.00)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7367 (0.1892, 2.8685) 0.6515*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.1943 (0.0006, 68.4547) 0.5198
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0284 (-0.2475, 0.1906) 0.7939*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of inhaled hypertonic saline: yes

	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	13 (15.48)	11 (13.92)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8523 (0.4103, 1.7705) 0.6666*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6736 (0.1530, 2.9664) 0.5937
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0553 (-0.1486, 0.0379) 0.2432*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of inhaled hypertonic saline: no

	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	18 (23.08)	10 (12.05)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5598 (0.2765, 1.1336) 0.1063*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4404 (0.1572, 1.2336) 0.1148
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1081 (-0.2172, 0.0010) 0.0521*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of inhaled corticosteroids: yes

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	15 (16.67)	14 (14.14)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8621 (0.4469, 1.6631) 0.6565*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.8054 (0.2950, 2.1992) 0.6663
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0464 (-0.1360, 0.0433) 0.3090*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set
 Prior use of inhaled corticosteroids: no

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	16 (22.22)	7 (11.11)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5041 (0.2224, 1.1427) 0.1002*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.1235 (0.0064, 2.3893) 0.1601
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1212 (-0.2337, -0.0087) 0.0350*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline: yes

	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	24 (25.81)	13 (13.40)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5273 (0.2871, 0.9686) 0.0392*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3858 (0.1532, 0.9716) 0.0436
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1361 (-0.2402, -0.0320) 0.0107*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Colonization of Pseudomonas aeruginosa at baseline: no

	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	7 (10.14)	8 (12.31)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.2215 (0.4790, 3.1146) 0.6731*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.6046 (0.0039, 654.2704) 0.8739
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0072 (-0.0932, 0.0788) 0.8688*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of azithromycin: yes

	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	19 (27.14)	9 (14.29)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5527 (0.2692, 1.1348) 0.1054*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4392 (0.1555, 1.2403) 0.1160
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1524 (-0.2773, -0.0275) 0.0172*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 2.2.8

Summary of AESI: Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events by Each Applicable Subgroup Factor
 Safety Set

Prior use of azithromycin: no

	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Events	12 (13.04)	12 (12.12)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8849 (0.4258, 1.8391) 0.7420*
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.9115 (0.1277, 6.5068) 0.9248
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0181 (-0.0959, 0.0596) 0.6458*

- MedDRA version 19.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- Subgroup Analysis will be performed only if 1) there are at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) there are at least 10 subjects with events in at least one of the subgroups (per factor).
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: log. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: logit. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects and subject as a random effect; Distribution: binomial, link: identity. If the model does not converge, remove the subject random effects and indicated by '*'.
 - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 22-25 teae-aesi-lft-int
Treatment by Subgroup Interaction test
Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
Safety Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.9744
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.9773
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.5863
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.9782
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.9880
Region (North America vs. Europe)	0.9752
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.5455
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9991
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.9394
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.9762
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.9746
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5077

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:49

Footnotes:

- p-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 22-1 t-teae-aesi-lft-1
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Sex: Male

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (2.7778)	3 (4.1096)
n	2	3
Proportion	2/72 (2.7778)	3/73 (4.1096)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.4784 (0.2511, 8.7051) 0.6635
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.4962 (0.2384, 9.3908) 0.6652
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0108 (-0.0495, 0.0710) 0.7245

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-2 t-teae-aesi-lft-2
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Sex: Female

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	1 (1.1236)
n	0	1
Proportion	0/90 (0.0000)	1/89 (1.1236)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		306586.0757 (0.0000, -) 0.9812
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		430337.0079 (0.0000, -) 0.9835
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0203 (-, -) <0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-3 t-teae-aesi-lft-3
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	1 (4.7619)
n	0	1
Proportion	0/24 (0.0000)	1/21 (4.7619)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		381760.4963 (0.0000, -) 0.9835
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		582933.4583 (0.0000, -) 0.9855
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0687 (-0.5546, 0.6919) 0.8251

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-4 t-teae-aei-lft-4
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (1.4493)	3 (2.1277)
n	2	3
Proportion	2/138 (1.4493)	3/141 (2.1277)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4772 (0.2489, 8.7670)
P-value vs. Placebo [1]		0.6666
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4860 (0.2423, 9.1137)
P-value vs. Placebo [2]		0.6676
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0054 (-0.0260, 0.0368)
P-value vs. Placebo [3]		0.7353

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aei-lft-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-5 t-teae-aesi-lft-5
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (0.9009)	1 (0.9346)
n	1	1
Proportion	1/111 (0.9009)	1/107 (0.9346)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.0402 (0.0647, 16.7280) 0.9777
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.0399 (0.0631, 17.1414) 0.9780
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0086 (-0.1927, 0.1756) 0.9271

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-6 t-teae-aeisi-lft-6
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.9608)	3 (5.4545)
n	1	3
Proportion	1/51 (1.9608)	3/55 (5.4545)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		2.7857 (0.2911, 26.6588) 0.3704
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		2.8856 (0.2825, 29.4765) 0.3679
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0478 (-0.0832, 0.1788) 0.4707

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aeisi-lft-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-7 t-teae-aesi-lft-7
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (6.6667)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/15 (6.6667)	0/16 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9856
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9809
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1161 (-0.8755, 0.6432)
P-value vs. Placebo [3]		0.7564

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-8 t-teae-aesi-lft-8
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (0.6803)	4 (2.7397)
n	1	4
Proportion	1/147 (0.6803)	4/146 (2.7397)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		4.0367 (0.4528, 35.9881) 0.2104
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		4.1384 (0.4524, 37.8585) 0.2077
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0224 (-0.0279, 0.0728) 0.3808

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-9 t-teae-aesi-lft-9
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.0309)	2 (2.0833)
n	1	2
Proportion	1/97 (1.0309)	2/96 (2.0833)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.9932 (0.1812, 21.9304) 0.5712
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		2.0000 (0.1751, 22.8393) 0.5752
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0209 (-0.2648, 0.3065) 0.8856

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-10 t-teae-aesi-lft-10
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.5385)	2 (3.0303)
n	1	2
Proportion	1/65 (1.5385)	2/66 (3.0303)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.9873 (0.1811, 21.8111) 0.5715
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.9929 (0.1717, 23.1277) 0.5788
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0073 (-0.2485, 0.2339) 0.9523

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

- MedDRA version 19.1.
- TEAE: Treatment-emergent adverse event.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-11 t-teae-aesi-lft-11
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Region: North America

	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	1 (1.2195)
n	0	1
Proportion	0/83 (0.0000)	1/82 (1.2195)
Relative Risk (RR) (95% CI)		373850.4988 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9817
Odds Ratio (OR) (95% CI)		526229.9698 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9840
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0232 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-12 t-teae-aesi-lft-12
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Region: Europe

	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (2.5316)	3 (3.7500)
n	2	3
Proportion	2/79 (2.5316)	3/80 (3.7500)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		1.5139 (0.2562, 8.9448) 0.6453
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		1.5306 (0.2445, 9.5819) 0.6473
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0101 (-0.0450, 0.0651) 0.7187

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-13 t-teae-aesi-lft-13
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (2.0000)	1 (2.0000)
n	1	1
Proportion	1/50 (2.0000)	1/50 (2.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8519 (0.0545, 13.3218) 0.9081
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.8462 (0.0482, 14.8506) 0.9081
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0032 (-0.1137, 0.1072) 0.9536

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-14 t-teae-aesi-lft-14
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (0.8929)	3 (2.6786)
n	1	3
Proportion	1/112 (0.8929)	3/112 (2.6786)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9579 (0.3098, 28.2416)
P-value vs. Placebo [1]		0.3446
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0414 (0.3063, 30.1979)
P-value vs. Placebo [2]		0.3406
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0178 (-0.0437, 0.0793)
P-value vs. Placebo [3]		0.5686

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-15 t-teae-aei-lft-15
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (1.4085)	4 (2.8169)
n	2	4
Proportion	2/142 (1.4085)	4/142 (2.8169)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		2.0037 (0.3701, 10.8474) 0.4186
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		2.0328 (0.3635, 11.3678) 0.4179
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0141 (-0.0195, 0.0476) 0.4097

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aei-lft-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-16 t-teae-aei-lft-16
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	0 (0.0000)
n	0	0
Proportion	0/20 (0.0000)	0/20 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [3]		-

Table 22-17 t-teae-aeisi-lft-17
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.1905)	2 (2.5316)
n	1	2
Proportion	1/84 (1.1905)	2/79 (2.5316)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		2.2705 (0.2055, 25.0808) 0.5012
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		2.3240 (0.2004, 26.9576) 0.4978
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0182 (-0.0598, 0.0962) 0.6448

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aeisi-lft-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

- MedDRA version 19.1.
- TEAE: Treatment-emergent adverse event.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- [1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.
- [2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.
- [3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-18 t-teae-aei-lft-18
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.2821)	2 (2.4096)
n	1	2
Proportion	1/78 (1.2821)	2/83 (2.4096)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9409 (0.1763, 21.3667)
P-value vs. Placebo [1]		0.5858
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9779 (0.1715, 22.8074)
P-value vs. Placebo [2]		0.5825
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0169 (-0.0554, 0.0892)
P-value vs. Placebo [3]		0.6445

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aei-lft-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-19 t-teae-aeisi-lft-19
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (2.2222)	3 (3.0303)
n	2	3
Proportion	2/90 (2.2222)	3/99 (3.0303)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3756 (0.2327, 8.1324)
P-value vs. Placebo [1]		0.7237
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3849 (0.2231, 8.5964)
P-value vs. Placebo [2]		0.7253
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0061 (-0.0398, 0.0521)
P-value vs. Placebo [3]		0.7922

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aeisi-lft-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-20 t-teae-aesi-lft-20
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	1 (1.5873)
n	0	1
Proportion	0/72 (0.0000)	1/63 (1.5873)
Relative Risk (RR) (95% CI)		392300.5364 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9829
Odds Ratio (OR) (95% CI)		554357.1709 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9850
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0227 (-0.3099, 0.3554)
P-value vs. Placebo [3]		0.8926

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-21 t-teae-aei-lft-21
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	2 (2.8571)	3 (4.7619)
n	2	3
Proportion	2/70 (2.8571)	3/63 (4.7619)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6788 (0.2851, 9.8839)
P-value vs. Placebo [1]		0.5642
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7100 (0.2714, 10.7751)
P-value vs. Placebo [2]		0.5652
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0178 (-0.0494, 0.0850)
P-value vs. Placebo [3]		0.6008

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aei-lft-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-22 t-teae-aei-lft-22
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	0 (0.0000)	1 (1.0101)
n	0	1
Proportion	0/92 (0.0000)	1/99 (1.0101)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		290143.6074 (0.0000, -) 0.9812
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		406446.0021 (0.0000, -) 0.9835
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0223 (-, -) <0.0001

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aei-lft-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-23 t-teae-aesi-lft-23
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.0753)	1 (1.0309)
n	1	1
Proportion	1/93 (1.0753)	1/97 (1.0309)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9631 (0.0600, 15.4669) 0.9787
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.9611 (0.0581, 15.8891) 0.9778
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0101 (-0.2090, 0.1888) 0.9204

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 22-24 t-teae-aesi-lft-24
 Summary of Treatment Emergent AESI of Elevated Transaminases
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Elevated Transaminases	1 (1.4493)	3 (4.6154)
n	1	3
Proportion	1/69 (1.4493)	3/65 (4.6154)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		3.1853 (0.3329, 30.4776) 0.3121
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		3.2859 (0.3259, 33.1274) 0.3103
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		0.0413 (-0.0679, 0.1505) 0.4555

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-lft-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:38

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Table 23-25 teae-aesi-resp-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.0262
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.7412
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.8052
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.3333
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.4551
Region (North America vs. Europe)	0.5496
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.8253
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9774
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.3334
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.5268
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.3520
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.8113

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:49

Footnotes:

- p-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-1 t-teae-aesi-resp-1
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Sex: Male

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	10 (13.8889)	2 (2.7397)
n	10	2
Proportion	10/72 (13.8889)	2/73 (2.7397)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.1979 (0.0451, 0.8676) 0.0319
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.1610 (0.0327, 0.7923) 0.0250
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.1380 (-0.2933, 0.0173) 0.0812

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-2 t-teae-aesi-resp-2
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Sex: Female

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	6 (6.6667)	9 (10.1124)
n	6	9
Proportion	6/90 (6.6667)	9/89 (10.1124)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4666 (0.5524, 3.8936)
P-value vs. Placebo [1]		0.4399
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5377 (0.5078, 4.6559)
P-value vs. Placebo [2]		0.4444
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0122 (-0.0510, 0.0753)
P-value vs. Placebo [3]		0.7043

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-3 t-teae-aesi-resp-3
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	1 (4.1667)	1 (4.7619)
n	1	1
Proportion	1/24 (4.1667)	1/21 (4.7619)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0000 (0.0658, 15.1982)
P-value vs. Placebo [1]		1.0000
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0000 (0.0501, 19.9513)
P-value vs. Placebo [2]		1.0000
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0000 (-0.2474, 0.2474)
P-value vs. Placebo [3]		1.0000

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-4 t-teae-aesi-resp-4
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	15 (10.8696)	10 (7.0922)
n	15	10
Proportion	15/138 (10.8696)	10/141 (7.0922)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6508 (0.3068, 1.3803)
P-value vs. Placebo [1]		0.2617
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6035 (0.2556, 1.4249)
P-value vs. Placebo [2]		0.2482
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0331 (-0.0855, 0.0193)
P-value vs. Placebo [3]		0.2143

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-5 t-teae-aesi-resp-5
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	15 (13.5135)	10 (9.3458)
n	15	10
Proportion	15/111 (13.5135)	10/107 (9.3458)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6668 (0.3190, 1.3938) 0.2798
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6071 (0.2521, 1.4619) 0.2643
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0388 (-0.1040, 0.0263) 0.2415

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-6 t-teae-aesi-resp-6
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	1 (1.9608)	1 (1.8182)
n	1	1
Proportion	1/51 (1.9608)	1/55 (1.8182)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.9630 (0.0615, 15.0830) 0.9783
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.9615 (0.0551, 16.7772) 0.9783
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0007 (-0.1046, 0.1031) 0.9891

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-7 t-teae-aesi-resp-7
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	2 (13.3333)	3 (18.7500)
n	2	3
Proportion	2/15 (13.3333)	3/16 (18.7500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3578 (0.2655, 6.9438)
P-value vs. Placebo [1]		0.7040
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3005 (0.1533, 11.0295)
P-value vs. Placebo [2]		0.8031
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0600 (-0.5967, 0.4767)
P-value vs. Placebo [3]		0.8205

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-8 t-teae-aesi-resp-8
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	14 (9.5238)	8 (5.4795)
n	14	8
Proportion	14/147 (9.5238)	8/146 (5.4795)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5678 (0.2487, 1.2963) 0.1782
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5289 (0.2103, 1.3300) 0.1750
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0233 (-0.0707, 0.0241) 0.3334

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-9 t-teae-aesi-resp-9
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	8 (8.2474)	7 (7.2917)
n	8	7
Proportion	8/97 (8.2474)	7/96 (7.2917)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8622 (0.3305, 2.2496)
P-value vs. Placebo [1]		0.7608
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8204 (0.2768, 2.4319)
P-value vs. Placebo [2]		0.7197
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0286 (-0.1647, 0.1076)
P-value vs. Placebo [3]		0.6795

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-10 t-teae-aesi-resp-10
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	8 (12.3077)	4 (6.0606)
n	8	4
Proportion	8/65 (12.3077)	4/66 (6.0606)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.4907 (0.1573, 1.5307) 0.2179
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4492 (0.1235, 1.6344) 0.2224
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0271 (-0.1166, 0.0623) 0.5495

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-11 t-teae-aesi-resp-11
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Region: North America

	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	8 (9.6386)	7 (8.5366)
n	8	7
Proportion	8/83 (9.6386)	7/82 (8.5366)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8161 (0.3155, 2.1110) 0.6734
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7650 (0.2544, 2.3009) 0.6316
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0356 (-0.1913, 0.1202) 0.6528

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-12 t-teae-aesi-resp-12
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Region: Europe

	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	8 (10.1266)	4 (5.0000)
n	8	4
Proportion	8/79 (10.1266)	4/80 (5.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5187 (0.1643, 1.6374) 0.2611
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4853 (0.1358, 1.7347) 0.2640
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0209 (-0.0938, 0.0520) 0.5727

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-13 t-teae-aesi-resp-13
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	6 (12.0000)	4 (8.0000)
n	6	4
Proportion	6/50 (12.0000)	4/50 (8.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5991 (0.1853, 1.9375) 0.3885
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5267 (0.1295, 2.1428) 0.3668
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0582 (-0.2754, 0.1590) 0.5960

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-14 t-teae-aesi-resp-14
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	10 (8.9286)	7 (6.2500)
n	10	7
Proportion	10/112 (8.9286)	7/112 (6.2500)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7120 (0.2838, 1.7865)
P-value vs. Placebo [1]		0.4676
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6799 (0.2440, 1.8951)
P-value vs. Placebo [2]		0.4591
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0218 (-0.0777, 0.0340)
P-value vs. Placebo [3]		0.4425

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-15 t-teae-aesi-resp-15
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	15 (10.5634)	11 (7.7465)
n	15	11
Proportion	15/142 (10.5634)	11/142 (7.7465)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.7219 (0.3483, 1.4962) 0.3795
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.6778 (0.2933, 1.5663) 0.3615
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0290 (-0.0796, 0.0217) 0.2611

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-16 t-teae-aesi-resp-16
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	1 (5.0000)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/20 (5.0000)	0/20 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9846
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9794
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0817 (-0.7759, 0.6125)
P-value vs. Placebo [3]		0.8129

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-17 t-teae-aesi-resp-17
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	7 (8.3333)	7 (8.8608)
n	7	7
Proportion	7/84 (8.3333)	7/79 (8.8608)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9261 (0.3493, 2.4556)
P-value vs. Placebo [1]		0.8767
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8953 (0.2851, 2.8122)
P-value vs. Placebo [2]		0.8490
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0176 (-0.1612, 0.1260)
P-value vs. Placebo [3]		0.8093

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-18 t-teae-aesi-resp-18
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	9 (11.5385)	4 (4.8193)
n	9	4
Proportion	9/78 (11.5385)	4/83 (4.8193)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.4426 (0.1421, 1.3780) 0.1583
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4052 (0.1169, 1.4048) 0.1532
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0508 (-0.1330, 0.0315) 0.2243

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-19 t-teae-aesi-resp-19
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	11 (12.2222)	7 (7.0707)
n	11	7
Proportion	11/90 (12.2222)	7/99 (7.0707)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5606 (0.2322, 1.3534)
P-value vs. Placebo [1]		0.1967
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5110 (0.1819, 1.4356)
P-value vs. Placebo [2]		0.2013
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0170 (-0.0810, 0.0470)
P-value vs. Placebo [3]		0.6002

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-20 t-teae-aesi-resp-20
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	5 (6.9444)	4 (6.3492)
n	5	4
Proportion	5/72 (6.9444)	4/63 (6.3492)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9170 (0.2579, 3.2611)
P-value vs. Placebo [1]		0.8927
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8818 (0.2202, 3.5318)
P-value vs. Placebo [2]		0.8580
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0342 (-0.1845, 0.1160)
P-value vs. Placebo [3]		0.6529

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-21 t-teae-aesi-resp-21
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	11 (15.7143)	5 (7.9365)
n	11	5
Proportion	11/70 (15.7143)	5/63 (7.9365)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.5155 (0.1913, 1.3888) 0.1882
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.4589 (0.1453, 1.4497) 0.1827
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0534 (-0.1525, 0.0458) 0.2892

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-22 t-teae-aesi-resp-22
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	5 (5.4348)	6 (6.0606)
n	5	6
Proportion	5/92 (5.4348)	6/99 (6.0606)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0483 (0.3370, 3.2606)
P-value vs. Placebo [1]		0.9348
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0329 (0.2936, 3.6329)
P-value vs. Placebo [2]		0.9596
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0108 (-0.1285, 0.1069)
P-value vs. Placebo [3]		0.8564

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.
 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
 Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 23-23 t-teae-aesi-resp-23
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	12 (12.9032)	8 (8.2474)
n	12	8
Proportion	12/93 (12.9032)	8/97 (8.2474)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6342 (0.2740, 1.4678)
P-value vs. Placebo [1]		0.2858
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5822 (0.2215, 1.5306)
P-value vs. Placebo [2]		0.2710
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0471 (-0.1219, 0.0276)
P-value vs. Placebo [3]		0.2149

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

Table 23-24 t-teae-aesi-resp-24
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Symptoms
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Symptoms	4 (5.7971)	3 (4.6154)
n	4	3
Proportion	4/69 (5.7971)	3/65 (4.6154)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7742 (0.1860, 3.2231)
P-value vs. Placebo [1]		0.7232
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7500 (0.1513, 3.7175)
P-value vs. Placebo [2]		0.7228
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0137 (-0.1707, 0.1432)
P-value vs. Placebo [3]		0.8628

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-resp-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:39

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

Table 24-25 teae-asesi-respevt-int
 Treatment by Subgroup Interaction test
 Summary of Treatment Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set

Subgroup	P-value for Interaction
Sex (Male vs. Female)	0.2895
Age at Screening (<18 years vs. >=18 years)	0.5917
Percent predicted FEV1 at Baseline (<70% vs. >=70%)	0.6569
Percent predicted FEV1 at Baseline (<40% vs. >=40%)	0.5802
Type of residual function mutation (Class V Non-Canonical Splice vs. Class II-IV Residual Function)	0.7223
Region (North America vs. Europe)	0.2422
Prior use of inhaled antibiotic (Yes vs. No)	0.5862
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)	0.9772
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)	0.1261
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)	0.9278
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)	0.6693
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5536

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-asesi-respevt-int.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:49

Footnotes:

- p-values are for relative risk from the generalized linear mixed model for response: treatment, period, subgroup, treatment*subgroup as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

Table 24-1 t-teae-aesi-respevt-1
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Sex: Male

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 73 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	10 (13.8889)	4 (5.4795)
n	10	4
Proportion	10/72 (13.8889)	4/73 (5.4795)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.3998 (0.1337, 1.1956) 0.1003
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.3340 (0.0954, 1.1695) 0.0858
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0959 (-0.2695, 0.0777) 0.2768

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-1.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-2 t-teae-aesi-respevt-2
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Sex: Female

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 89 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	12 (13.3333)	10 (11.2360)
n	12	10
Proportion	12/90 (13.3333)	10/89 (11.2360)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8186 (0.3811, 1.7584) 0.6061
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7746 (0.3047, 1.9691) 0.5897
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0227 (-0.0935, 0.0481) 0.5275

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-2.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-3 t-teae-aesi-respevt-3
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Age at Screening: < 18 years

	Placebo N = 24 n (%)	TEZ/IVA N = 21 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	3 (12.5000)	1 (4.7619)
n	3	1
Proportion	3/24 (12.5000)	1/21 (4.7619)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3628 (0.0392, 3.3613)
P-value vs. Placebo [1]		0.3633
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3131 (0.0270, 3.6356)
P-value vs. Placebo [2]		0.3447
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0871 (-0.3793, 0.2051)
P-value vs. Placebo [3]		0.5507

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-3.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-4 t-teae-aesi-respevt-4
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Age at Screening: >=18 years

	Placebo N = 138 n (%)	TEZ/IVA N = 141 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	19 (13.7681)	13 (9.2199)
n	19	13
Proportion	19/138 (13.7681)	13/141 (9.2199)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6681 (0.3506, 1.2731)
P-value vs. Placebo [1]		0.2192
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6041 (0.2773, 1.3160)
P-value vs. Placebo [2]		0.2036
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0352 (-0.0896, 0.0192)
P-value vs. Placebo [3]		0.2038

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-4.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-5 t-teae-aesi-respevt-5
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 70%

	Placebo N = 111 n (%)	TEZ/IVA N = 107 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	20 (18.0180)	12 (11.2150)
n	20	12
Proportion	20/111 (18.0180)	12/107 (11.2150)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6039 (0.3176, 1.1481)
P-value vs. Placebo [1]		0.1232
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5154 (0.2297, 1.1564)
P-value vs. Placebo [2]		0.1074
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0608 (-0.1338, 0.0121)
P-value vs. Placebo [3]		0.1018

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-5.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-6 t-teae-aesi-respevt-6
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=70%

	Placebo N = 51 n (%)	TEZ/IVA N = 55 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	2 (3.9216)	2 (3.6364)
n	2	2
Proportion	2/51 (3.9216)	2/55 (3.6364)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9630 (0.1430, 6.4830)
P-value vs. Placebo [1]		0.9688
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9600 (0.1220, 7.5522)
P-value vs. Placebo [2]		0.9688
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0014 (-0.1454, 0.1425)
P-value vs. Placebo [3]		0.9841

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-6.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-7 t-teae-aesi-respevt-7
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: < 40%

	Placebo N = 15 n (%)	TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	3 (20.0000)	3 (18.7500)
n	3	3
Proportion	3/15 (20.0000)	3/16 (18.7500)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8816 (0.2226, 3.4921) 0.8526
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7254 (0.0951, 5.5316) 0.7486
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0831 (-0.5161, 0.3500) 0.6973

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-7.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-8 t-teae-aesi-respevt-8
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Percent predicted FEV1 at Baseline: >=40%

	Placebo N = 147 n (%)	TEZ/IVA N = 146 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	19 (12.9252)	11 (7.5342)
n	19	11
Proportion	19/147 (12.9252)	11/146 (7.5342)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5795 (0.2907, 1.1551)
P-value vs. Placebo [1]		0.1206
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5207 (0.2324, 1.1667)
P-value vs. Placebo [2]		0.1124
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0372 (-0.0906, 0.0162)
P-value vs. Placebo [3]		0.1712

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-8.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-9 t-teae-aesi-respevt-9
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class V Non-Canonical Splice

	Placebo N = 97 n (%)	TEZ/IVA N = 96 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	13 (13.4021)	9 (9.3750)
n	13	9
Proportion	13/97 (13.4021)	9/96 (9.3750)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6882 (0.3154, 1.5019)
P-value vs. Placebo [1]		0.3461
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6111 (0.2391, 1.5617)
P-value vs. Placebo [2]		0.3018
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0546 (-0.1935, 0.0842)
P-value vs. Placebo [3]		0.4386

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-9.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-10 t-teae-aesi-respevt-10
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Type of residual function mutation: Class II-IV Residual Function

	Placebo N = 65 n (%)	TEZ/IVA N = 66 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	9 (13.8462)	5 (7.5758)
n	9	5
Proportion	9/65 (13.8462)	5/66 (7.5758)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5463 (0.1974, 1.5115)
P-value vs. Placebo [1]		0.2420
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4954 (0.1496, 1.6406)
P-value vs. Placebo [2]		0.2479
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0235 (-0.1117, 0.0646)
P-value vs. Placebo [3]		0.5982

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-10.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-11 t-teae-aesi-respevt-11
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Region: North America

	Placebo N = 83 n (%)	TEZ/IVA N = 82 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	11 (13.2530)	10 (12.1951)
n	11	10
Proportion	11/83 (13.2530)	10/82 (12.1951)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.8408 (0.3897, 1.8145) 0.6569
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.7728 (0.2933, 2.0358) 0.5999
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0386 (-0.2170, 0.1397) 0.6694

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-11.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-12 t-teae-aesi-respevt-12
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Region: Europe

	Placebo N = 79 n (%)	TEZ/IVA N = 80 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	11 (13.9241)	4 (5.0000)
n	11	4
Proportion	11/79 (13.9241)	4/80 (5.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3770 (0.1262, 1.1264)
P-value vs. Placebo [1]		0.0803
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3319 (0.0982, 1.1221)
P-value vs. Placebo [2]		0.0756
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0593 (-0.1487, 0.0302)
P-value vs. Placebo [3]		0.1923

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-12.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-13 t-teae-aesi-respevt-13
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: Yes

	Placebo N = 50 n (%)	TEZ/IVA N = 50 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	7 (14.0000)	6 (12.0000)
n	7	6
Proportion	7/50 (14.0000)	6/50 (12.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7690 (0.2911, 2.0315)
P-value vs. Placebo [1]		0.5928
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6875 (0.1956, 2.4159)
P-value vs. Placebo [2]		0.5554
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0380 (-0.2793, 0.2033)
P-value vs. Placebo [3]		0.7553

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-13.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-14 t-teae-aesi-respevt-14
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled antibiotic: No

	Placebo N = 112 n (%)	TEZ/IVA N = 112 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	15 (13.3929)	8 (7.1429)
n	15	8
Proportion	15/112 (13.3929)	8/112 (7.1429)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5446 (0.2437, 1.2174)
P-value vs. Placebo [1]		0.1380
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4881 (0.1933, 1.2325)
P-value vs. Placebo [2]		0.1284
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0480 (-0.1149, 0.0188)
P-value vs. Placebo [3]		0.1580

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-14.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-15 t-teae-aesi-respevt-15
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: Yes

	Placebo N = 142 n (%)	TEZ/IVA N = 142 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	21 (14.7887)	14 (9.8592)
n	21	14
Proportion	21/142 (14.7887)	14/142 (9.8592)
Relative Risk (RR) (95% CI) P-value vs. Placebo [1]		0.6599 (0.3563, 1.2222) 0.1854
Odds Ratio (OR) (95% CI) P-value vs. Placebo [2]		0.5890 (0.2786, 1.2454) 0.1652
Risk Difference (RD) (95% CI) P-value vs. Placebo [3]		-0.0461 (-0.1033, 0.0112) 0.1142

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-15.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-16 t-teae-aesi-respevt-16
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled bronchodilator: No

	Placebo N = 20 n (%)	TEZ/IVA N = 20 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	1 (5.0000)	0 (0.0000)
n	1	0
Proportion	1/20 (5.0000)	0/20 (0.0000)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [1]		0.9846
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (0.0000, -)
P-value vs. Placebo [2]		0.9794
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0817 (-0.7759, 0.6125)
P-value vs. Placebo [3]		0.8129

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-16.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-17 t-teae-aesi-respevt-17
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: Yes

	Placebo N = 84 n (%)	TEZ/IVA N = 79 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	10 (11.9048)	10 (12.6582)
n	10	10
Proportion	10/84 (11.9048)	10/79 (12.6582)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9512 (0.4317, 2.0955)
P-value vs. Placebo [1]		0.9005
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9008 (0.3352, 2.4205)
P-value vs. Placebo [2]		0.8349
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0311 (-0.1904, 0.1282)
P-value vs. Placebo [3]		0.7007

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-17.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-18 t-teae-aesi-respevt-18
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled hypertonic saline: No

	Placebo N = 78 n (%)	TEZ/IVA N = 83 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	12 (15.3846)	4 (4.8193)
n	12	4
Proportion	12/78 (15.3846)	4/83 (4.8193)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3334 (0.1129, 0.9840)
P-value vs. Placebo [1]		0.0467
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2869 (0.0859, 0.9579)
P-value vs. Placebo [2]		0.0425
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0721 (-0.1681, 0.0239)
P-value vs. Placebo [3]		0.1399

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-18.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-19 t-teae-aesi-respevt-19
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: Yes

	Placebo N = 90 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	13 (14.4444)	9 (9.0909)
n	13	9
Proportion	13/90 (14.4444)	9/99 (9.0909)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6097 (0.2822, 1.3173)
P-value vs. Placebo [1]		0.2067
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5471 (0.2115, 1.4154)
P-value vs. Placebo [2]		0.2122
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0153 (-0.0786, 0.0481)
P-value vs. Placebo [3]		0.6349

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-19.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-20 t-teae-aesi-respevt-20
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of inhaled corticosteroids: No

	Placebo N = 72 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	9 (12.5000)	5 (7.9365)
n	9	5
Proportion	9/72 (12.5000)	5/63 (7.9365)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6410 (0.2285, 1.7978)
P-value vs. Placebo [1]		0.3952
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5748 (0.1764, 1.8732)
P-value vs. Placebo [2]		0.3555
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0659 (-0.2397, 0.1078)
P-value vs. Placebo [3]		0.4543

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-20.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-21 t-teae-aesi-respevt-21
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of azithromycin: Yes

	Placebo N = 70 n (%)	TEZ/IVA N = 63 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	14 (20.0000)	7 (11.1111)
n	14	7
Proportion	14/70 (20.0000)	7/63 (11.1111)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5754 (0.2518, 1.3146)
P-value vs. Placebo [1]		0.1880
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4929 (0.1783, 1.3626)
P-value vs. Placebo [2]		0.1711
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0736 (-0.1800, 0.0328)
P-value vs. Placebo [3]		0.1736

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-21.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-22 t-teae-aesi-respevt-22
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Prior use of azithromycin: No

	Placebo N = 92 n (%)	TEZ/IVA N = 99 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	8 (8.6957)	7 (7.0707)
n	8	7
Proportion	8/92 (8.6957)	7/99 (7.0707)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7592 (0.2947, 1.9558)
P-value vs. Placebo [1]		0.5665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7123 (0.2366, 2.1441)
P-value vs. Placebo [2]		0.5444
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0238 (-0.1699, 0.1222)
P-value vs. Placebo [3]		0.7480

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-22.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-23 t-teae-aesi-respevt-23
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Positive

	Placebo N = 93 n (%)	TEZ/IVA N = 97 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	15 (16.1290)	11 (11.3402)
n	15	11
Proportion	15/93 (16.1290)	11/97 (11.3402)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6985 (0.3451, 1.4138)
P-value vs. Placebo [1]		0.3167
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6283 (0.2634, 1.4987)
P-value vs. Placebo [2]		0.2929
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0479 (-0.1252, 0.0294)
P-value vs. Placebo [3]		0.2229

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-23.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis

Table 24-24 t-teae-aesi-respevt-24
 Summary of Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events
 Safety Set - Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening: Negative

	Placebo N = 69 n (%)	TEZ/IVA N = 65 n (%)
Subjects with Any Treatment-Emergent AESI of Respiratory Events	7 (10.1449)	3 (4.6154)
n	7	3
Proportion	7/69 (10.1449)	3/65 (4.6154)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4516 (0.1246, 1.6365)
P-value vs. Placebo [1]		0.2241
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3964 (0.0930, 1.6900)
P-value vs. Placebo [2]		0.2091
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0699 (-0.2416, 0.1019)
P-value vs. Placebo [3]		0.4225

Program Name: [VERTEX Server]\108\Germandossier\prod\tables\t-teae-aesi-respevt-24.sas Creation Date and Time: 11JAN2018 17:40

Footnotes:

-MedDRA version 19.1.

-TEAE: Treatment-emergent adverse event.

-A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

-[1] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: log.

-[2] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: logit.

-[3] Generalized linear mixed model for response: treatment, period as fixed effects; Distribution: binomial, link: identity.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Protocol VX14-661-108 German Reimbursement Dossier Subgroup Analysis