

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### **Modul 4 B**

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                     | <b>5</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                   | <b>11</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>13</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                    | <b>15</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 16        |
| 4.2 Methodik .....                                                                                                   | 34        |
| 4.2.1 Fragestellung .....                                                                                            | 34        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                                          | 37        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....                                                                                  | 41        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                              | 41        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....                                                                     | 41        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....                                                  | 42        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                                    | 44        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....                                                                           | 45        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 45        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....                                                                        | 47        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....                                 | 47        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 47        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 53        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....                                                                                  | 54        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 54        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....                                                                                   | 56        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....                                     | 59        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 59        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 59        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 59        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 61        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....                                | 63        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                                 | 64        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 65        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                | 66        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 73        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 73        |
| 4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 – RCT.....             | 75        |

|              |                                                                                                                                                                                           |     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.2    | Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 – RCT .....                                                                     | 82  |
| 4.3.1.3.3    | Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 – RCT .....                                                                                                                                    | 86  |
| 4.3.1.3.4    | Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 – RCT .....                                                                                                  | 90  |
| 4.3.1.3.5    | Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse – RCT .....                                                               | 94  |
| 4.3.1.3.6    | Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 – RCT .....                                                               | 100 |
| 4.3.1.3.7    | Mortalität bis Woche 4 – RCT .....                                                                                                                                                        | 117 |
| 4.3.1.3.8    | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 – RCT .....                                                                                    | 119 |
| 4.3.1.3.9    | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT – RCT .....                                                                    | 121 |
| 4.3.1.3.10   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 – RCT .....                                                                  | 125 |
| 4.3.1.3.11   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 – RCT ....                                                                     | 127 |
| 4.3.1.3.12   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT .....                                            | 130 |
| 4.3.1.3.13   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 – RCT ....                                                     | 132 |
| 4.3.1.3.14   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte – RCT .....                               | 135 |
| 4.3.1.3.15   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag – RCT .....                                            | 137 |
| 4.3.1.3.16   | Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT ..... | 140 |
| 4.3.1.3.17   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                                                                                                            | 143 |
| 4.3.1.3.17.1 | Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen – RCT .....                                                                   | 156 |
| 4.3.1.3.17.2 | Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) über 24 Wochen – RCT .....                                                         | 157 |
| 4.3.1.3.17.3 | Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 – RCT .....                                                                                                               | 157 |
| 4.3.1.3.17.4 | Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – RCT .....                                                                                                       | 157 |
| 4.3.1.3.17.5 | Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen – RCT .....                                                                          | 157 |
| 4.3.1.3.17.6 | Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse – RCT .....                                       | 158 |

|                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.17.7 Subgruppenanalysen: Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT .....                                                             | 163 |
| 4.3.1.3.17.8 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 24 – RCT .....                                                                                                                                                         | 171 |
| 4.3.1.3.17.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ..                                                                                        | 171 |
| 4.3.1.3.17.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT – RCT .....                                                                    | 171 |
| 4.3.1.3.17.11 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – RCT .....                                                                  | 171 |
| 4.3.1.3.17.12 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT .....                                                                    | 171 |
| 4.3.1.3.17.13 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT .....                                            | 171 |
| 4.3.1.3.17.14 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte – RCT .....                               | 172 |
| 4.3.1.3.17.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag – RCT .....                                            | 172 |
| 4.3.1.3.17.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT ..... | 172 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                                                                                                                                       | 173 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen.....                                                                                                                                                                                                | 174 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                                                                                           | 174 |
| 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                      | 174 |
| 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                                                                                          | 174 |
| 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                                                                                        | 175 |
| 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                                                                                              | 175 |
| 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                                                                                          | 177 |
| 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...                                                                                                                                               | 177 |
| 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                                                                      | 178 |
| 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                             | 178 |
| 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                                                                                               | 178 |
| 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                                                                                   | 179 |
| 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                                                                                  | 179 |
| 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                                             | 180 |
| 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                               | 180 |



|                                                                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                    | 181        |
| 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                          | 181        |
| 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....                                                                   | 181        |
| 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....                                                         | 182        |
| 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen .....                                                                   | 182        |
| 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....                                                                                   | 182        |
| 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                            | 183        |
| 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                 | 188        |
| 4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX17-445-105 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen .....                                                        | 189        |
| 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                          | 206        |
| 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                                                             | 207        |
| 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                         | 208        |
| 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 208        |
| 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 209        |
| 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 221        |
| 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                         | 221        |
| 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 221        |
| 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 221        |
| 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 222        |
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 222        |
| 4.6 Referenzliste.....                                                                                                                                 | 227        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                          | <b>231</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>                                                        | <b>235</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>     | <b>238</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>                | <b>239</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  | <b>245</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     | <b>269</b> |
| <b>Anhang 4-G : Zusatzanalysen der Studie VX17-445-103 .....</b>                                                                                       | <b>287</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....                                                                                                                    | 20           |
| Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro<br>Endpunkt .....                                                                                           | 22           |
| Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen<br>besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                 | 33           |
| Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....                                                                                                                    | 39           |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....                                                                         | 60           |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die<br>Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                             | 61           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern<br>/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 64           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                               | 65           |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                     | 66           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....                                                                             | 67           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                                                                        | 68           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                                                                   | 68           |
| Tabelle 4-13: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....                                                  | 70           |
| Tabelle 4-14: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set .....                                               | 71           |
| Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set.....                                                   | 71           |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                                                                       | 73           |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....                                                                                 | 74           |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der<br>Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 .....                                                          | 78           |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung<br>der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... | 79           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion<br>(FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                 | 80           |

|                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 .....                                                                                         | 83  |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                              | 84  |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                                                | 85  |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4.....                                                                                                                                                         | 86  |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 86  |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                                                                                                               | 88  |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 .....                                                                                                                      | 90  |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                            | 90  |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                                                                             | 92  |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse .....                                                                                   | 94  |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                        | 95  |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                                                                 | 96  |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS .....                                                                             | 99  |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 .....                                                                                   | 100 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 101 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....                                           | 102 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 24.....                                                                                                                                                                            | 117 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                 | 117 |

|                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....                                                                                                                         | 118 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4.....                                                                                                      | 119 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                          | 119 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....                                                      | 120 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4.....                                                                                      | 121 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 121 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....                                      | 123 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4.....                                                                                    | 125 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                        | 125 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....                                    | 126 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 .....                                                                                     | 127 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 128 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set.....                                      | 128 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....                                                              | 130 |
| Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 130 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....             | 131 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 .....                                                                                                               | 132 |
| Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                    | 132 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....                                                               | 133 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte .....                                                                                         | 135 |
| Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                               | 135 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....                                          | 136 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag... 137                                                                                                     |     |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                            | 138 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....                                                       | 138 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose .....                                                           | 140 |
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 141 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set .....            | 142 |
| Tabelle 4 -67 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....                                                                                                                                                                                                                     | 146 |
| Tabelle 4 -68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Studienendpunkt .....                                                                                                                                                                     | 149 |
| Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX17-445-103 und für die Effektmotifikatoren Baseline FEV <sub>1</sub> %, Alter, Geschlecht und Region .....                                                                              | 151 |

|                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den primären Studienendpunkt für Studie VX17-445-103 und für die übrigen a priori geplanten Effektmodifikatoren ..... | 154 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4; Subgruppen: Alter – aus RCT .....                                           | 156 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atemwegssystem“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT .....                                               | 159 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT .....                                    | 164 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Essstörungen“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT .....                                                 | 167 |
| Tabelle 4-75: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens .....                                                                                       | 173 |
| Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                 | 175 |
| Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                                           | 175 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                    | 176 |
| Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                    | 176 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                            | 176 |
| Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                              | 179 |
| Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                  | 179 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                    | 179 |
| Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                         | 180 |
| Tabelle 4-85: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                          | 181 |
| Tabelle 4-86: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                  | 182 |
| Tabelle 4-87: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                | 184 |
| Tabelle 4-88: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                         | 187 |
| Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....                                                                                                       | 188 |
| Tabelle 4-90: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX17-445-105 – weitere Untersuchungen .....                                                                                        | 190 |

|                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für relevante Wirksamkeits-Endpunkte der Studie VX17-445-105 zu Woche 24 bzw. 36 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX17-445-103 ..... | 197 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX17-445-105 – Interimsanalyse 2 für das Open Label Safety Set (OLS) .....                                                        | 206 |
| Tabelle 4-93: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens .....                                                                                                             | 207 |
| Tabelle 4-94: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt .....                                                                                                                     | 210 |
| Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                           | 221 |
| Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-103 .....                                                                                                                                    | 246 |
| Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-105 .....                                                                                                                                    | 258 |
| Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-103 .....                                                                                                       | 270 |
| Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-105 .....                                                                                                       | 276 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....             | 63           |
| Abbildung 2: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf.....                                                 | 98           |
| Abbildung 3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf.....                                     | 105          |
| Abbildung 4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                               | 106          |
| Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                                    | 107          |
| Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                                  | 108          |
| Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                      | 109          |
| Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                                   | 110          |
| Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                                 | 111          |
| Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf.....                                            | 112          |
| Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                          | 113          |
| Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                            | 114          |
| Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                  | 115          |
| Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich....              | 160          |
| Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich.....             | 161          |
| Abbildung 16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich.....  | 165          |
| Abbildung 17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich ..... | 166          |
| Abbildung 18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich.....               | 168          |



|                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich..... | 169 |
| Abbildung 20: Verlauf der absoluten Veränderung des FEV <sub>1</sub> % im Studienverlauf.....                                                                 | 200 |
| Abbildung 21: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI im Studienverlauf .....                                                                               | 202 |
| Abbildung 22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf .....                                | 204 |
| Abbildung 23: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre.....                                                                              | 224 |
| Abbildung 24: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV <sub>1</sub> % .....                                                                   | 225 |
| Abbildung 25: Flow-Chart der Studie VX17-445-103 .....                                                                                                        | 257 |
| Abbildung 26: Flow-Chart der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105 .....                                                                                  | 268 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>   | <b>Bedeutung</b>                                                                    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| AWG                | Anwendungsgebiet                                                                    |
| ALP                | Alkalin-Phosphatase                                                                 |
| ALT                | Alanin-Aminotransferase                                                             |
| AST                | Serum-Aspartat-Aminotransferase                                                     |
| 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>                                        |
| CFRT               | <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>                          |
| CONSORT            | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                                   |
| CTCAE              | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                               |
| DIMDI              | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                                   |
| DMC                | <i>Data Monitoring Committee</i>                                                    |
| EG                 | Europäische Gemeinschaft                                                            |
| EKG                | Elektrokardiogramm                                                                  |
| ELX                | Elexacaftor                                                                         |
| IVA/TEZ/ELX        | Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Triple-Kombination)                               |
| EMA                | <i>European Medicines Agency</i>                                                    |
| FEV <sub>1</sub> % | Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent |
| GGT                | Gamma-Glutamyltransferase                                                           |
| HR                 | <i>Hazard Ratio</i>                                                                 |
| IA1                | Interimsanalyse 1                                                                   |
| IA2                | Interimsanalyse 2                                                                   |
| ITT                | <i>Intention to treat</i>                                                           |
| IVA                | Ivacaftor                                                                           |
| IWRS               | <i>Interactive Web Response System</i>                                              |
| MedDRA             | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                                 |
| MF                 | Minimalfunktion ( <i>minimal function</i> )                                         |
| MMRM               | <i>Mixed-Effects Model for Repeated Measures</i>                                    |
| MTC                | <i>Mixed Treatment Comparison</i>                                                   |

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| OL-FAS | <i>Open Label Full Analysis Set</i>                                         |
| PE     | Pulmonale Exazerbation                                                      |
| PK     | Pharmakokinetik                                                             |
| PT     | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA                                          |
| q12h   | alle 12 Stunden                                                             |
| qd     | einmal täglich                                                              |
| RCT    | <i>Randomized Controlled Trial</i>                                          |
| SGB    | Sozialgesetzbuch                                                            |
| SMQs   | <i>Standardised MedDRA Queries</i>                                          |
| SOC    | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA                                       |
| STE    | <i>Surrogate Threshold Effects</i>                                          |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE    | Schwerwiegendes UE                                                          |
| TEZ    | Tezacaftor                                                                  |
| TREND  | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>      |
| UE     | Unerwünschtes Ereignis                                                      |
| ULN    | oberhalb des Normalbereichs ( <i>upper limit of normal</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 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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 Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet. Selbiges gilt für die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), welche kurz als Tezacaftor/Ivacaftor oder TEZ/IVA bezeichnet wird. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1).

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (2). Die Nutzenbewertung für IVA/TEZ/ELX umfasst somit zwei Teilindikationen, die in den Modulen 4 A und 4 B bearbeitet werden. Im diesem hier vorliegenden **Modul 4 B** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, dargestellt und bewertet. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) plus *Best Supportive Care* (BSC) geführt (3). In **Modul 4 A** werden Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot sind und eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, dargestellt und bewertet.

##### **Patientenpopulation**

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine MF-Mutation aufweisen (2).

Im vorliegenden Modul 4 B wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die homozygot bzgl. der *F508del*-Mutation sind.

### Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 200 mg/100 mg/300 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) gewählt, das in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (3). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (3). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“ mit „Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“. Im vorliegenden Modul 4 B wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedesmal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „TEZ/IVA“.

### Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in den eingeschlossenen randomisierten Studien erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

#### Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4
- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 4
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalyse zu Woche 4

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) zu Woche 4:
  - Gewichtsprobleme
  - Gastrointestinale Symptome

#### Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) zu Woche 4:
  - körperliches Wohlbefinden
  - Rollenfunktion
  - Vitalität
  - Gefühlslage
  - soziale Einschränkungen
  - Körperbild
  - Essstörungen
  - Therapiebelastung
  - subjektive Gesundheitseinschätzung

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 4

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation

**Studientypen**

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + BSC eingeschlossen.

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + BSC wurde gerade abgeschlossen. Die Ergebnisse werden dem Dossier in Kürze nachgereicht.

**Datenquellen**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX17-445-103). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tezacaftor/Ivacaftor).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX18-445-105 berichtet.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>E</b> | <b>Ausschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                      | <b>A</b> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Patientenpopulation | jugendliche und erwachsene Patienten $\geq 12$ Jahre mit zystischer Fibrose, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind                                                                                                    | 1        | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose, die $< 12$ Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1        |
| Intervention        | einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden                                                                                                        | 2        | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                                                                                                                                  | 2        |
| Vergleichstherapie  | einmal täglich Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden                                                                                                                              | 3        | andere Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                       | 3        |
| Endpunkte           | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> 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 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                       | 6        | kürzer als 4 Wochen                                                                                                                                                                                                             | 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        |

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

### **Studienqualität:**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX17-445-103). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TEZ/IVA).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX werden unterstützend die Ergebnisse einer *Roll-over-Studie* (Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX17-445-105) berichtet.

Vor einigen Tagen hat eine weitere randomisierte klinische Phase 3b Studie (RCT) von hoher Qualität Ergebnisse berichtet (VX18-445-109). Diese Ergebnisse ermöglichen einen weiteren direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TEZ/IVA) und dies über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Ergebnisse werden dem Dossier in Kürze nachgeliefert.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte:**

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

Das Instrument, das zur Erhebung der 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 (4-7).

### **Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX und der zVT aus der dargestellten RCT VX17-445-103 und ist somit vom Evidenzgrad Ib.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

| Endpunkt                                                                                                           | Effektschätzer<br><br>Adjustierte mittlere Änderung<br>oder Hedges' g<br>oder RR<br>oder HR<br><br>[95% KI], p-Wert                                                     | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens<br>von IVA/TEZ/ELX vs.<br>Tezacaftor/Ivacaftor |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4                                | adj. mittl. Änd.: 10,01 [7,42; 12,61], p<0,001<br>< 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 14,67 [8,98; 20,36], p<0,001<br>≥ 18 Jahre adj. mittl. Änd.: 8,37 [5,55; 11,18], p<0,001 | Hinweis auf erheblichen<br>Zusatznutzen<br>-<br>-                                                 |
| Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4          | RR: 12,03 [2,37; 122,16], p=0,005                                                                                                                                       | Hinweis auf erheblichen<br>Zusatznutzen                                                           |
| Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4                                                                         | Hedges' g: 1,20 [0,79; 1,61], p<0,001                                                                                                                                   | Hinweis auf beträchtlichen<br>Zusatznutzen                                                        |
| Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4                                       | Hedges' g: -3,53 [-4,16; -2,90], p<0,001                                                                                                                                | Hinweis auf erheblichen<br>Zusatznutzen                                                           |
| Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne<br>„Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4                        | adj. Mittl. Änd.: 17,43 [11,85; 23,02], p<0,001<br>männlich adj. Mittl. Änd.: 10,41 [3,21; 17,60], p=0,006<br>weiblich adj. Mittl. Änd.: 22,43 [14,33; 30,53], p<0,001  | Hinweis auf erheblichen<br>Zusatznutzen<br>-<br>-                                                 |
| Absolute Veränderung                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                                                   |
| Responderanalyse                                                                                                   | RR: 2,41 [1,61; 3,60], p<0,001                                                                                                                                          | Hinweis auf erheblichen<br>Zusatznutzen                                                           |
| Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den<br>nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 | Hedges' g: 0,85 [0,45; 1,25], p<0,001<br>Hedges' g: 0,64 [0,05; 1,22], p=0,034<br>männlich<br>weiblich Hedges' g: 1,00 [0,45; 1,55], p<0,001                            | -<br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Hinweis auf beträchtlichen<br>Zusatznutzen                      |
| Körperliches Wohlbefinden                                                                                          |                                                                                                                                                                         |                                                                                                   |
| Rollenfunktion                                                                                                     | Hedges' g: 0,50 [0,08; 0,91], p=0,020                                                                                                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                                                         |
| Vitalität                                                                                                          | Hedges' g: 0,78 [0,35; 1,20], p<0,001                                                                                                                                   | Hinweis auf beträchtlichen<br>Zusatznutzen                                                        |

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

|                                                                                                              |          |                                                                                  |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Gefühlslage                                                                                                  |          | Hedges' g: 0,21 [-0,17; 0,59], p=0,274                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Soziale Einschränkungen                                                                                      |          | Hedges' g: 0,49 [0,10; 0,87], p=0,014                                            | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Körperbild                                                                                                   |          | Hedges' g: 0,22 [-0,16; 0,60], p=0,251                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Essstörungen                                                                                                 | männlich | Hedges' g: 0,47 [0,09; 0,86], p=0,017<br>Hedges' g: -0,28 [-0,85; 0,30], p=0,337 | -<br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen |
|                                                                                                              | weiblich | Hedges' g: 0,73 [0,20; 1,26], p=0,008                                            |                                                                        |
| Therapiebelastung                                                                                            |          | Hedges' g: 0,24 [-0,14; 0,62], p=0,217                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung                                                                           |          | Hedges' g: 0,65 [0,23; 1,07], p=0,003                                            | Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen                                   |
| Gewichtsprobleme                                                                                             |          | Hedges' g: 0,60 [0,18; 1,02], p=0,006                                            | Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen                                   |
| Gastrointestinale Symptome                                                                                   |          | Hedges' g: 0,06 [-0,32; 0,44], p=0,763                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Mortalität bis Woche 4                                                                                       |          | keine Ereignisse                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4                   |          | RR: 0,92 [0,68; 1,24], p=0,576                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT   |          |                                                                                  |                                                                        |
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                                                         |          | RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| PT: Cough                                                                                                    |          | RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Infections and infestations                                                                             |          | RR: 0,87 [0,44; 1,73], p=0,698                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis                                                     |          | RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Gastrointestinal disorders                                                                              |          | RR: 0,69 [0,30; 1,57], p=0,375                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Nervous system disorders                                                                                |          | RR: 0,95 [0,29; 3,08], p=0,926                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 |          | NA                                                                               | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4   |          | RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598                                                  | Zusatznutzen nicht belegt                                              |

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                 |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten                                                                                                                                                                                         | keine Ereignisse                | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte                                                                                                                                                                            | RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag                                                                                                                                                                                         | RR: 0,95 [0,14; 6,47], p=0,954  | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: infektiöse pulmonale Exazerbation                                                                                                                                                                     | RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082  | Zusatznutzen nicht belegt |
| Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar |                                 |                           |

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus obiger Tabelle für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Im hier vorliegenden Modul 4 B sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

### **Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 4. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV<sub>1</sub>% liegen bei 10 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung des Alltags. Dies wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nur für einen der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor, für den Faktor Alter. Es lagen für die älteren Patienten (Erwachsene) numerisch etwas geringere Verbesserungen vor als für Jugendliche. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen sind jedoch statistisch signifikant, und es ist zu beachten, dass auch die Baselinewerte bezüglich des FEV<sub>1</sub>% zwischen den Strata nicht sehr gut vergleichbar waren (die erwachsenen Patienten hatten bereits mit einem um 10 Prozentpunkte niedrigeren FEV<sub>1</sub>% eine merklich fortgeschrittene Einschränkung ihrer Lungenfunktion im Vergleich zu den Jugendlichen). Daher kann hier von einer Gleichgerichtetheit des Effektes ausgegangen werden.

Dieses Ergebnis für die absoluten Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV<sub>1</sub>% für den Schwellenwerte von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten, Effekt (relatives Risiko von 12,03) eine Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

versus der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren kein Beleg auf eine Effektmodifikation vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (damit über insgesamt 40 Wochen) stabil bleibt bzw. noch geringfügig weiter angestiegen ist. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV<sub>1</sub>%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

### **Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 4. Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich des BMI liegt bei reichlich 0,6 kg/m<sup>2</sup> und ist statistisch signifikant. Diese Effekte widerspiegeln sich auch durch eine Verbesserung in mehreren Domänen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI (damit über insgesamt maximal 40 Wochen) noch weiter ansteigt (ein Zugewinn im BMI um im Mittel 1,3 kg/m<sup>2</sup>). Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 36 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit zu den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weiterbehandelten Patienten.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

### **Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bei -45,1 mmol/l und sind statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 24 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 28 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor-(zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

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

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor über 4 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um 17,4 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline sehr deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der



Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine im Indikationsgebiet bisher nie gezeigte Größe der Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Patienten vor. Dieses Ausmaß entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Geschlechts. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Diese Einschätzung beruht auch auf der (oben dargestellten Betrachtung) deutlichen, zufallsbedingten Unausgewogenheit des Scores für CFQ-R „Atemwegssystem“ zwischen den Geschlechtern bei Baseline. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet B zu interpretieren.

Für die Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 2,41 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet B ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response so groß (76 % der Patienten unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erreichen einen Response im Vergleich zu nur 32 % unter Tezacaftor/Ivacaftor), dass dadurch ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

In der Verlängerungsstudie VX17-445-105 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 28 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor-(zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atemungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

In drei nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Für die Dimension „Vitalität“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges' g so groß, dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ ist das Ausmaß für eine relevante Verbesserung der Lebensqualität gegeben.

Für diese drei Domänen ist jeweils kein Beleg auf Effektmodifikation aufgetreten. Die Aussagen zum Zusatznutzen treffen für das gesamte Anwendungsgebiet B zu.

Für zwei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Dies betrifft die Dimensionen „Körperliches Wohlbefinden“ und „Essstörungen“. Für diese beiden Dimensionen lagen jedoch Belege auf Effektmodifikation vor, die die Einschätzung als gleichgerichtete Effekte nicht rechtfertigten.

So ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Dimension „körperliches Wohlbefinden“ in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt. In der Dimension „Essstörungen“ ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt eine bedeutsame **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** bereits nach 4 Wochen Behandlung vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die als **beträchtlichen Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

**Mortalität**

Es trat in der Studie VX17-445-103 kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich. Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven

Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen (im Zusammenhang auch mit den positiven Effekten bezüglich des BMI) werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Tezacaftor/Ivacaftor-Niveau (d.h. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist).

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stimmt mit der zVT weitgehend überein, wobei unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor etwas weniger Patienten unerwünschte Ereignisse hatten (RR = 0,92). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei der Detailanalyse aller unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) nach MedDRA ergaben sich keinerlei auffällige oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen zum PT „infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF“ gibt es einen deutlichen Trend zu selteneren Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (RR = 0,16). Angesichts der kleinen Fallzahl in der Studie und der insgesamt seltenen Ereignisse dieses PT erreicht dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF stellen gleichzeitig eine Kategorie „unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“ dar. Folglich liegt für dieses unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten extrem selten in der gesamten Studie auf. Es gibt keinen relevanten Unterschied für diese Kategorien zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zusätzlich vorgelegten Analysen für die Gesamtraten aller Kategorien unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF – die lt. Beratung des G-BA als krankheitsbezogene Ereignisse betrachtet werden sollten – ergibt eine nur minimal und irrelevant andere numerische Basis. In der Interpretation bleibt bestehen, dass es zwischen den Behandlungsgruppen keine interpretierbaren Unterschiede gibt und ein Zusatznutzen daher nicht belegt ist.

Auch bezüglich der beiden noch nicht erwähnten Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „erhöhte Transaminasenwerte“ und „Hautausschlag“ liegen sehr wenige

Ereignisse insgesamt vor und es gibt auch keine relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch daraus lässt sich also kein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer verlängerten Behandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über eine mediane Behandlungsdauer von ca. 36 Wochen (d.h. über im Median insgesamt ca. 40 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die Patienten im Anwendungsgebiet A erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr exakt auch hier erreicht wurde (0,30 in der Studie VX17-445-105 für die Patienten aus VX17-445-103). Für die Studie VX17-445-103 selbst liegt diese Angabe der Ereignisrate/Jahr nicht vor, da die Häufigkeiten nur über die Meldung unerwünschter Ereignisse berichtet wurden. Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in der Zulassungsstudie gezeigten Verringerungen der Rate pulmonaler Exazerbationen dar. Die Ereignisraten/Jahr für mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbationen und für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, die sich bei der Weiterbehandlung der Patienten der Studie VX17-445-103 in der Studie VX17-445-105 ergaben, liegen mit jeweils 0,06 Ereignissen/Jahr noch einmal deutlich unter den im Anwendungsgebiet A oder in früheren Studien im Indikationsgebiet erreichten Werten.

Die gepoolte Auswertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse über insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie VX17-445-105 (gepoolt bezüglich der Patienten aus der zum hiesigen Anwendungsgebiet A, aber auch der zum Anwendungsgebiet B gehörigen Patienten der Vorgängerstudien VX17-445-102 bzw. VX17-445-103) ergab keine neuen Signale bezüglich der Art aufgetretener unerwünschter Ereignisse und generell war deren Häufigkeit in Relation zu der verdoppelten Behandlungsdauer nicht höher, als in der Studie VX17-445-103. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und keinerlei negativen Effekten liegt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor zusammenfassend **kein Beleg für einen Zusatznutzen** hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** vor.

### **Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV<sub>1</sub>% und BMI) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und fünf weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor) (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. In der Gesamtschau ist kein Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit als belegt anzusehen.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als **erheblich** eingestuft.

#### Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-103, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX17-445-105 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt maximal 40 Wochen) ableitbar.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Es sei in der Zusammenfassung noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Im hier vorliegenden Modul 4 B sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

#### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                          | Ausmaß des Zusatznutzens             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die homozygot bzgl der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen |

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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 Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet. Selbiges gilt für die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), welche kurz als Tezacaftor/Ivacaftor oder TEZ/IVA bezeichnet wird. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist oft die Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe verändert. So ist dort überwiegend die Bezeichnung ELX/TEZ/IVA zu finden, welche für dieselbe Tripel-Kombination steht.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1).

Die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (2). Die Indikation umfasst somit sowohl Patienten, die homozygot als auch Patienten, die heterozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Die Nutzenbewertung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. Im diesem vorliegenden **Modul 4 B** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, dargestellt und bewertet. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) plus *Best Supportive Care* (BSC) geführt (3). In **Modul 4 A** werden Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot sind und eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, dargestellt und bewertet.

### Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine MF-Mutation aufweisen (2).

Im vorliegenden Modul 4 B wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die homozygot bzgl. der *F508del*-Mutation sind.

### Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) sowie der zusätzlichen Einnahme einer Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 200 mg/100 mg/300 mg (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) gewählt, das in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (3). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (3). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie



mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“ mit „Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC“. Im vorliegenden Modul 4 B wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedesmal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „TEZ/IVA“.

### Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in den eingeschlossenen randomisierten Studien erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

#### Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4
- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 4
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalyse zu Woche 4
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) zu Woche 4:
  - Gewichtsprobleme
  - Gastrointestinale Symptome

#### Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) zu Woche 4:
  - körperliches Wohlbefinden
  - Rollenfunktion
  - Vitalität
  - Gefühlslage
  - soziale Einschränkungen
  - Körperbild
  - Essstörungen
  - Therapiebelastung
  - subjektive Gesundheitseinschätzung

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 4

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation

### **Studientypen**

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + BSC eingeschlossen.

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + BSC über 24 Wochen wurde gerade abgeschlossen. Die Ergebnisse werden dem Dossier nachgereicht.

#### **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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

|                     | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>E</b> | <b>Ausschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                      | <b>A</b> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Patientenpopulation | jugendliche und erwachsene Patienten $\geq 12$ Jahre mit zystischer Fibrose, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind                                                                                                    | 1        | Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind<br>oder<br>Patienten mit zystischer Fibrose, die $< 12$ Jahre alt sind<br>oder<br>Personen ohne zystische Fibrose | 1        |
| Intervention        | einmal täglich Ivacaftor 150 mg / Tezacaftor 100 mg / Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden                                                                                                        | 2        | andere Intervention bzw. abweichende Dosierung                                                                                                                                                                                  | 2        |
| Vergleichstherapie  | einmal täglich Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden                                                                                                                              | 3        | andere Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                       | 3        |
| Endpunkte           | Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> 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 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                       | 6        | kürzer als 4 Wochen                                                                                                                                                                                                             | 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 Patientenpopulation entspricht einer Teilpopulation der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Die hier in Modul 4 B zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung der zystischen Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

**Intervention:**

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist die orale Einnahme von jeweils zwei Tabletten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg einmal täglich (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) vorgesehen.

**Vergleichstherapie:**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor herangezogen. Diese sollte gemäß den Vorgaben der Fachinformation wie folgt verabreicht werden: orale Einnahme einer Tablette Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg einmal täglich (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends). Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches am 27. Februar 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2019-B-257) (3). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (3).

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 B wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. IVA/TEZ/ELX für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + *Best Supportive Care* und TEZ/IVA für Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + *Best Supportive Care*. Dabei wird nicht jedes Mal erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden.

**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 sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 4 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. Eine weitere Studie mit Studiendauer von 24 Wochen wurde gerade abgeschlossen; die Ergebnisse werden dem Dossier nachgereicht.

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.

**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 09.07.2020 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 (8) für die Suche nach RCT angewendet.

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

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

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

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



Am 09.07.2020 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)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP).

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Im Suchportal der EMA (*Clinical Data*) sowie im AMIS wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

<sup>1</sup> 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

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.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 09.07.2020 nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen 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 Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. 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 Bewertung 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erfolgte gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements und ist in Anhang 4-E dargestellt.

##### 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.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

*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 Charakteristika der Studienpopulation (Patientencharakteristika) werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (*Baseline*) erhoben wurden, beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)
- Prozentualer Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%)
- Klassifikation des FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 40% vs. ≥ 40% bis < 70% vs. ≥ 70% bis ≤ vs. > 90%)
- 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)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja / nein)

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

Des Weiteren werden Angaben zur Begleittherapie vor bzw. während der Studienteilnahme beschrieben; diese umfassen Antibiotika, Physiotherapie sowie inhalative Medikation.

**Patientenrelevante Endpunkte:****➤ Morbidität****• Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß der 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 FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (9). 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) (10). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, FEV<sub>1</sub>% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (11).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 4. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Responderanalyse für die absolute Veränderung um mind. 10 % (absolute Veränderung um 10 Prozentpunkte des FEV<sub>1</sub> %) zu Woche 4 gegenüber Baseline berichtet.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (12). Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte nach Hankinson (13) bzw. Wang (14). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet.

**• Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 4**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie 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 der aktuellen Richtlinien der EMA (9). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (15). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV<sub>1</sub>% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV<sub>1</sub>% (15). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (11). 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 (4-7, 16-19).

- **Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4**

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 (20). 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 (21). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Tezacaftor/Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

➤ **Lebensqualität/Morbidität**

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (CFQ-R<sub>Resp</sub>) zu Woche 4 sowie Responderanalyse**
- **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4**

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 (22, 23). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (24, 25). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (26).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (26, 27). 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 (28). 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 (29-33). Eine Differenz von

mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R (CFQ-R<sub>Resp</sub>) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (34). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (27, 28, 35, 36).

➤ **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).

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4:**
  - **Erhöhte Transaminasenwerte**
  - **Hautausschlag**
  - **Infektiöse pulmonale Exazerbation**

Zusätzlich zu den allgemeinen unerwünschten Ereignissen (UE) werden auch für die schweren UE (Grad 3 bzw. 4), für die SUE und für die UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten, Analysen auf SOC- bzw. PT-Ebene gerechnet. Diese werden gemäß den spezifischen Kriterien - wie in Abschnitt 4.3.1.3 vorgegeben – durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen dargestellt. Selbiges gilt auch für geforderte Auswertungen nach Schweregrad (UE und UE von besonderem Interesse).



Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß MedDRA, Version 21.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im Studienverlauf bis Woche 4 (plus einer 28-tägigen Safety Follow-Up Periode) 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 Risikodifferenz (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der relativen Risiken statt. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene wird in diesem Dossier ausschließlich das relative Risiko angegeben, Odds Ratio und Risikodifferenz sind in den Zusatzanalysen mit aufgeführt.

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 (37) 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. Für kontinuierliche Endpunkte der Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt.

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. Zudem werden Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

Heterogenität<sup>7, 5</sup> 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.*

Es wurde 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.

*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

---

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

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 4.3.1.3.17).

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 für die eingeschlossene RCT analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70 % / ≥ 70%)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4“ waren weitere Subgruppenanalysen a priori geplant, deren Ergebnisse in diesem Dossier zusätzlich dargestellt sind. Diese Analysen wurden für die folgenden Subgruppenfaktoren durchgeführt:

- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Dornase alfa (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)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja / nein)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ und „Alter“ 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 Abschnitt generell 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 in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (37) und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für unerwünschte Ereignisse, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d.h. wenn die entsprechenden Kriterien (s. Abschnitt 4.3.1.3) hierfür greifen und das relative Risiko für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ( $p < 0,05$ ). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert  $< 0,05$  ist.

#### 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

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<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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



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

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

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

| Studie                                                                                                                                                                                 | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| VX17-445-103                                                                                                                                                                           | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 4 Wochen                       | IVA/TEZ/ELX + BSC, TEZ/IVA + BSC                         |
| VX18-445-109                                                                                                                                                                           | nein                       | ja                | (gerade) abgeschlossen                         | 24 Wochen                      | IVA/TEZ/ELX + BSC, TEZ/IVA + BSC                         |
| VX16-445-001                                                                                                                                                                           | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 4 Wochen                       | Part E: <sup>a</sup><br>IVA/TEZ/ELX + BSC, TEZ/IVA + BSC |
| <sup>a</sup> Nur Part E der Studie ist für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant.<br>Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, TEZ = Tezacaftor, ELX = Elexacaftor, BSC = Best Supportive Care |                            |                   |                                                |                                |                                                          |

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 09.07.2020 wieder.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX18-445-109       | Studie wurde erst vor ein paar Tagen abgeschlossen; es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse so schnell als möglich nachgereicht werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| VX16-445-001       | <p>Diese Phase Ib/IIa-Studie wurde im Zulassungsverfahren nicht herangezogen. Bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen wurden nur 21 (IVA/TEZ/ELX) versus 7 Patienten (TEZ/IVA) randomisiert und damit deutlich weniger, als in der Zulassungsstudie VX17-445-103. Ausserdem liegen für die Patienten keine Daten unter verlängerter Behandlung vor – die für die Patienten der Zulassungsstudie (Studie VX17-445-105) über mindestens weitere mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer vorliegen. Zusammenfassend wird eingeschätzt, dass der Informationsgewinn dieser Studie zusätzlich zur Zulassungsstudie VX17-445-103 für die Nutzenbewertung als vernachlässigbar angesehen werden kann.</p> <p>In der Diskussion zum Zusatznutzen wird trotzdem summarisch darauf eingegangen, ob zwischen den Ergebnissen der Studien VX17-445-001 und der primär relevanten Zulassungsstudie VX17-445-103 relevante Unterschiede erkennbar wurden.</p> |

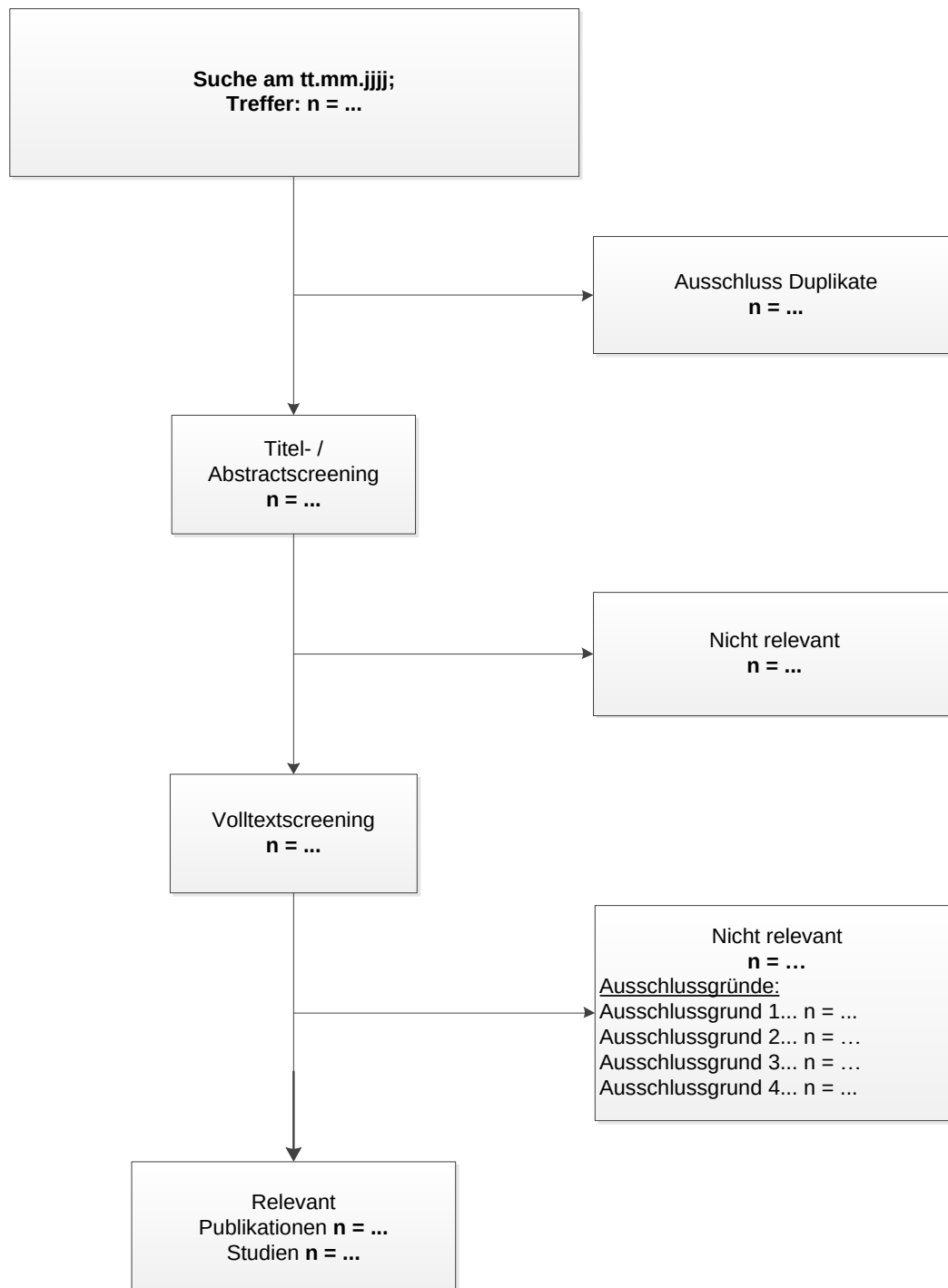
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



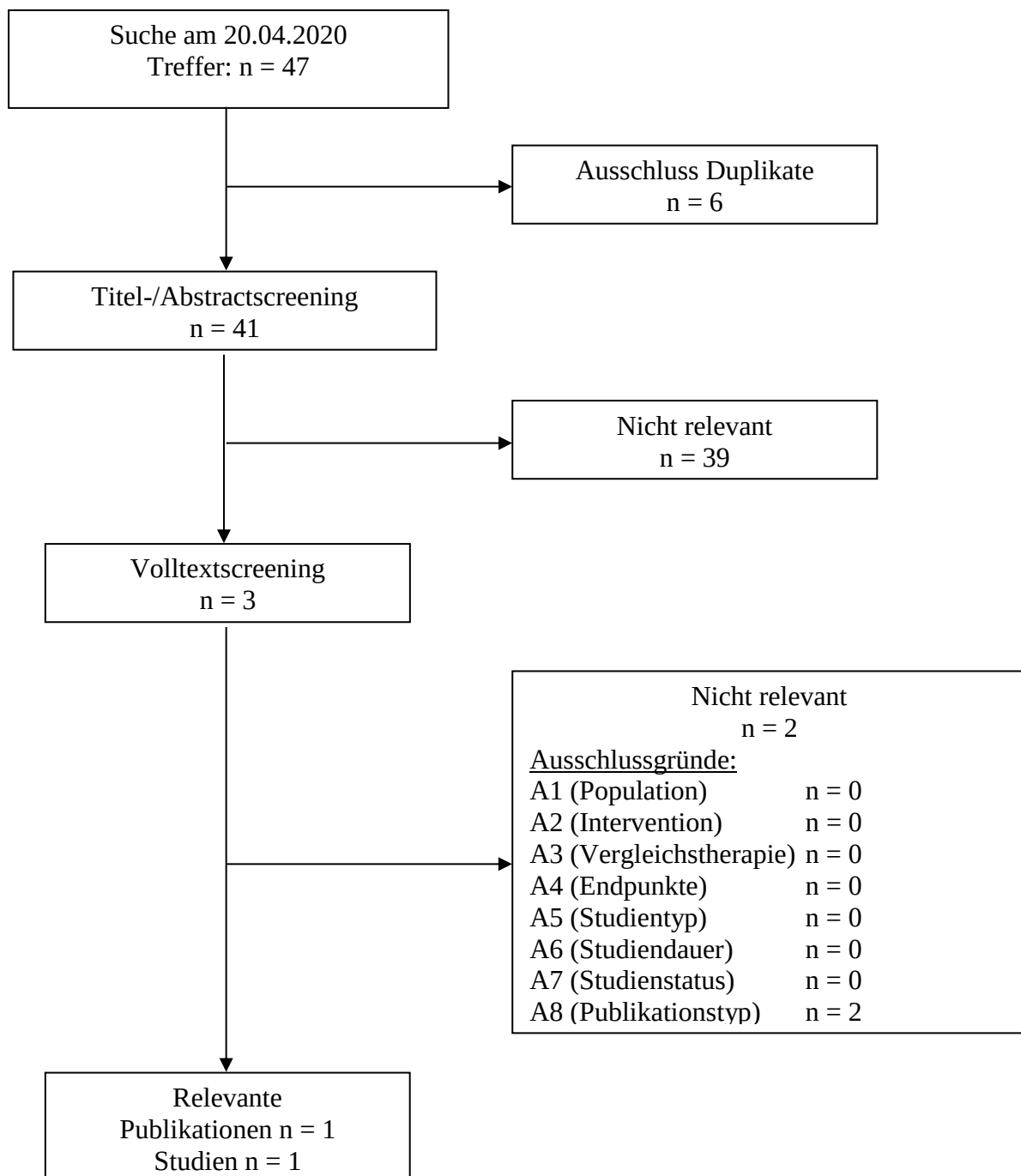


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

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

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

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

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                      | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                | NCT03525548 (38)<br>EudraCT: 2018-000184-89 (39)                                                                     | 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 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle gibt den Stand zum 09.07.2020 wieder.

#### 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

| Studie                                                  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | 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) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                                       | -                              | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                           |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Es konnte keine Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

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

Obige Tabelle gibt den Stand zum 09.07.2020 wieder.

#### **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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja (40)                           | ja (38, 39)                                      | ja (41)                                                         |
| <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 4.3.1.4 (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-E zu hinterlegen.

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Studiendesign              | Population                                                        | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte                                                                                                                                         | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung              | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RCT, doppelblind, parallel | CF-Patienten ab 12 Jahren, die F508del homozygot im CFTR-Gen sind | IVA/TEZ/ELX (n=56)<br>TEZ/IVA (n=52)                        | Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29)<br>TEZ/IVA Run-In Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1)<br>randomisierte Behandlung: 4 Wochen<br>Safety Follow-Up: 28 Tage | 44 Zentren in USA und Europa<br>08/2018 – 12/2019 | absolute Änderung des FEV <sub>1</sub> % zu Woche 4 gegenüber Baseline;<br>absolute Änderung des Schweißchlorids zu Woche 4 gegenüber Baseline, absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne zu Woche 4 gegenüber Baseline, absolute Änderung aller Domänen des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline, absolute Änderung des TSQM zu Woche 4 gegenüber Baseline (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre), Laborwerte, Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse |
| Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, IVA = Ivacaftor, TEZ = Tezacaftor, ELX = Elexacaftor, FEV <sub>1</sub> % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication |                            |                                                                   |                                                             |                                                                                                                                                                        |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



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

| Studie                                                                                                                                                                                                                | IVA/TEZ/ELX + BSC                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TEZ/IVA + BSC                                                                                                                                                                                                                                                                    | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung,<br>Behandlung in der Run-in-Phase etc.                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                          | zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens)<br>+<br>zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends)<br>+<br>entsprechende Placebotabletten (TEZ/IVA ähnlich)<br>(zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i> ) | eine Tablette der Fixkombination Tezacaftor/Ivacaftor mit je 100 mg/150 mg, oral qd (morgens)<br>+<br>zuzüglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends)<br>+<br>entsprechende Placebotabletten (IVA/TEZ/ELX ähnlich)<br>(zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i> ) | Screeningphase: 28 Tage<br>Run-In Phase mit TEZ/IVA: 28 Tage<br>Behandlungsdauer: 4 Wochen<br>Safety-Follow-Up: 28 Tage<br>während der gesamten Studiendauer: Beibehaltung oder Anpassung der Vorthherapie (BSC) |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX + BSC = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA + BSC = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, qd = täglich, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                  |

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

|                                                        | Studie VX17-445-103       |                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                                        | IVA/TEZ/ELX + BSC<br>N=55 | TEZ/IVA + BSC<br>N=52 |
| Geschlecht, n (%)                                      |                           |                       |
| männlich                                               | 24 (43,6)                 | 24 (46,2)             |
| weiblich                                               | 31 (56,4)                 | 28 (53,8)             |
| Alter bei Baseline, Mittelwert ± SD [Jahre]            | 28,8 ± 11,5               | 27,9 ± 10,8           |
| BMI bei Baseline, Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ] | 21,8 ± 3,19               | 21,9 ± 4,12           |
| Abstammung, n (%)                                      |                           |                       |
| weiß                                                   | 54 (98,2)                 | 52 (100,0)            |
| nicht erfasst                                          | 1 (1,8)                   | 0 (0,0)               |
| Ethnie, n (%)                                          |                           |                       |
| hispanisch/lateinamerikanisch                          | 2 (3,6)                   | 3 (5,8)               |
| andere                                                 | 52 (94,5)                 | 49 (94,2)             |

|                                                                                     |             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| nicht erfasst                                                                       | 1 (1,8)     | 0 (0,0)     |
| Region, n (%)                                                                       |             |             |
| Nordamerika                                                                         | 34 (61,8)   | 33 (63,5)   |
| Europa inkl. Australien                                                             | 21 (38,2)   | 19 (36,5)   |
| FEV <sub>1</sub> % bei Baseline, Mittelwert ± SD [%]                                | 61,6 ± 15,4 | 60,2 ± 14,4 |
| FEV <sub>1</sub> % zu Baseline, n (%)                                               |             |             |
| < 40%                                                                               | 6 (10,9)    | 4 (7,7)     |
| ≥ 40% bis < 70%                                                                     | 31 (56,4)   | 34 (65,4)   |
| ≥ 70% bis ≤ 90%                                                                     | 18 (32,7)   | 14 (26,9)   |
| > 90%                                                                               | 0 (0,0)     | 0 (0,0)     |
| Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)                                    |             |             |
| ja                                                                                  | 35 (63,6)   | 28 (53,8)   |
| nein                                                                                | 20 (36,4)   | 24 (46,2)   |
| Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie, n (%)                               |             |             |
| ja                                                                                  | 54 (98,2)   | 47 (90,4)   |
| nein                                                                                | 1 (1,8)     | 5 (9,6)     |
| Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)                      |             |             |
| ja                                                                                  | 38 (69,1)   | 41 (78,8)   |
| nein                                                                                | 17 (30,9)   | 11 (21,2)   |
| Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%)                               |             |             |
| ja                                                                                  | 36 (65,5)   | 28 (53,8)   |
| nein                                                                                | 19 (34,5)   | 24 (46,2)   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektion in den letzten 2 Jahre vor Screening, n (%) |             |             |
| ja                                                                                  | 39 (70,9)   | 31 (59,6)   |
| nein                                                                                | 16 (29,1)   | 21 (40,4)   |
| Quellen: Tabellen 10-3 und 10-4 im Studienbericht                                   |             |             |

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.

Die Patienten in den beiden Studienarmen sind sehr gut vergleichbar bezüglich ihrer Patientencharakteristika sowie Baselinewerte. Der überwiegende Anteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (> 98 %). Dies und der Umstand, dass die Studie ausschließlich in Europa und Nordamerika bzw. Australien durchgeführt wurde, gewährleisten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 die Anzahl der jeweiligen Patienten dargestellt, die bereits zu Studienbeginn (Baseline) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

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

|                                                                                    | <b>Studie VX17-445-103</b>            |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                    | <b>IVA/TEZ/ELX +<br/>BSC<br/>N=55</b> | <b>TEZ/IVA +<br/>BSC<br/>N=52</b> |
| <b>Antibiotika insgesamt</b>                                                       |                                       |                                   |
| laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>                               |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 42 (76,4)                             | 36 (69,2)                         |
| nein                                                                               | 13 (23,6)                             | 16 (30,8)                         |
| Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u><br>von allen Patienten:              |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 45 (81,8)                             | 40 (76,9)                         |
| nein                                                                               | 10 (18,2)                             | 12 (23,1)                         |
| von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:              |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 3 (23,1)                              | 4 (25,0)                          |
| <b>i.v. Antibiotika</b>                                                            |                                       |                                   |
| laufende i.v. Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u>                          |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| nein                                                                               | 55 (100,0)                            | 52 (100,0)                        |
| i.v. Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u><br>von allen Patienten:         |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 1 (1,8)                               | 2 (3,9)                           |
| nein                                                                               | 54 (98,2)                             | 50 (96,2)                         |
| von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen:              |                                       |                                   |
| ja                                                                                 | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| Quellen: Tabellen 1.1.1 und 1.1.2 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (42) |                                       |                                   |

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

|                                                                                                                                 | <b>Studie VX17-445-103</b>            |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                 | <b>IVA/TEZ/ELX +<br/>BSC<br/>N=55</b> | <b>TEZ/IVA +<br/>BSC<br/>N=52</b> |
| laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u>                                                                                 |                                       |                                   |
| ja                                                                                                                              | 31 (56,4)                             | 32 (61,5)                         |
| nein                                                                                                                            | 24 (43,6)                             | 20 (38,5)                         |
| Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| Quellen: Tabellen 1.2.1 und 1.2.2 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (42)                                              |                                       |                                   |

Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set

|                                                                                                                                        | <b>Studie VX17-445-103</b>            |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                        | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>+ BSC<br/>N=55</b> | <b>TEZ/IVA +<br/>BSC<br/>N=52</b> |
| <b>inhalative Medikation insgesamt</b>                                                                                                 |                                       |                                   |
| laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u>                                                                                 |                                       |                                   |
| ja                                                                                                                                     | 55 (100,0)                            | 51 (98,1)                         |
| nein                                                                                                                                   | 0 (10,0)                              | 1 (1,9)                           |
| Patienten, die inhalative Medikation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen) | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| <b>Mukolytika</b>                                                                                                                      |                                       |                                   |
| laufende Mukolytika <u>zu Studienbeginn</u>                                                                                            |                                       |                                   |
| ja                                                                                                                                     | 54 (98,2)                             | 51 (98,1)                         |
| nein                                                                                                                                   | 1 (1,8)                               | 1 (1,9)                           |
| Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)            | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| <b>Bronchodilatoren</b>                                                                                                                |                                       |                                   |
| laufende Bronchodilatation <u>zu Studienbeginn</u>                                                                                     |                                       |                                   |
| ja                                                                                                                                     | 54 (98,2)                             | 48 (92,3)                         |
| nein                                                                                                                                   | 1 (1,8)                               | 4 (7,7)                           |
| Patienten, die Bronchodilatation <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)     | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                           |
| Quellen: Tabellen 1.3.1 bis 1.3.6 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (42)                                                     |                                       |                                   |

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX17-445-103 Patienten

eingeschlossen wurden, die einen hohen Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Therapie* (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 Bestandteil beider Therapiearme in der Studie VX17-445-103 gut belegt.

#### 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 |                                       |                         |                                       |
| VX17-445-103 | 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 Randomisierungscodes 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 VX17-445-103 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

#### 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

| <b>Endpunkt</b>                                                                                                                                        | <b>untersucht in<br/>Studie VX17-445-103</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4                                                                    | ja                                           |
| Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4                                              | ja                                           |
| Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4                                                                                                             | ja                                           |
| Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4                                                                           | ja                                           |
| Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse                                        | ja                                           |
| Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4                                        | ja                                           |
| Mortalität bis Woche 24                                                                                                                                | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4                                                             | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT                                             | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4                                           | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4                                             | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten                     | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)                             | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte        | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag                     | ja                                           |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation | ja                                           |

#### 4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 – 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  $\geq 3$ ) 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 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> bzw. der <i>European Respiratory 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"> <li>▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <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"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (12). Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (13) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (14). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 4 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): adjustiert für Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 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 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                     |         |                     |                                                                            | Adjustierte Analyse: MMRM                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                     | Woche 4 |                     | Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD [%] | Mittlere Änderung zu Woche 4<br><br>Differenz IVA/TEZ/ELX – TEZ/IVA [95%-KI] p-Wert |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert ± SD [%] | N       | Mittelwert ± SD [%] |                                                                            |                                                                                     |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                     |         |                     |                                                                            |                                                                                     |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55                  | 61,61±15,44         | 53      | 72,27±15,54         | 9,82±7,87                                                                  | 10,01 [7,42; 12,61]                                                                 |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52                  | 60,18±14,36         | 49      | 60,68±15,43         | 0,65±4,16                                                                  | p<0,001                                                                             |
| Quelle: Tabelle 2.1.1 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |         |                     |                                                                            |                                                                                     |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                     |         |                     |                                                                            |                                                                                     |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.                                                        |                     |                     |         |                     |                                                                            |                                                                                     |

Die FEV<sub>1</sub>%-Werte steigen bis Woche 4 im IVA/TEZ/ELX-Arm um durchschnittlich 10 Prozentpunkte, im TEZ/IVA-Arm verbessern sich die Werte um knapp 1 Prozentpunkt – jeweils im Vergleich zu Baseline. Die adjustierte mittlere Differenz der absoluten Änderungen zu Woche 4 von ca. 10 Prozentpunkten ist statistisch signifikant (p<0,001) zugunsten von IVA/TEZ/ELX.

Ein mittlerer Behandlungseffekt zugunsten von IVA/TEZ/ELX von 10 Prozentpunkten im absoluten FEV<sub>1</sub>% über die Behandlungsdauer von 4 Wochen stellt ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar, welches auch unmittelbar durch eine Abnahme der Atemnot erfahrbar ist. Die klinische Bedeutung dieser mittleren Verbesserung wird in den nachfolgenden Responder-Analysen der Änderungen des FEV<sub>1</sub>% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (43) wurde FEV<sub>1</sub>% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

In Part E der Studie VX16-445-001, die aus den o.g. Gründen im Modul 4 B nicht eingeschlossen wurde, wurden 28 Patienten aus dem AWG B randomisiert (IVA/TEZ/ELX: n=21, TEZ/IVA: n=7) und über 4 Wochen behandelt. Die Patientencharakteristika sind sehr gut

mit denen der Zulassungsstudie VX17-445-103 vergleichbar. Die dort beobachtete adjustierte Differenz der mittleren Änderung im FEV<sub>1</sub>% beträgt 10,6 % (95%-KI: 4,0 % - 17,1 %),  $p = 0,003$  und bestätigt somit sehr gut den in der Studie VX17-445-103 gezeigten deutlichen Effekt.

*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.

**4.3.1.3.2 Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> bzw. der <i>European Respiratory 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"> <li>▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <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"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (12). Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (13) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (14). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für den Schwellenwert &lt; 10% vs. ≥ 10% ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV<sub>1</sub>% um mindestens 10 Prozentpunkte zu Woche 4 gegenüber Baseline verbessert hat. Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben. Die Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV<sub>1</sub>% und Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening).</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                               | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl Responder, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                      | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX             | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                              |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                         | 55                                  | 52      | 18<br>(32,7)            | 1<br>(1,9) | 12,03 [2,37; 122,16], p=0,005<br>28,42 [3,50; 230,62], p=0,002<br>NA |
| Quelle: Tab. 2.1.2 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                                             |                                     |         |                         |            |                                                                      |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar |                                     |         |                         |            |                                                                      |
| Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV <sub>1</sub> % und Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening).                                                                                                                                                      |                                     |         |                         |            |                                                                      |

Die Responderanalyse bezüglich der absoluten Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% um mind. 10 Prozentpunkte zeigt einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gegenüber TEZ/IVA. Dieser Vorteil ist stark ausgeprägt und statistisch signifikant (RR = 12,03, p<0,001); 32,7 % der Patienten unter IVA/TEZ/ELX überschreiten eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zu lediglich knapp 2 % der Patienten unter TEZ/IVA.

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.

**4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 – 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: Veränderung des BMI zu Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten <math>\leq 21</math> Jahren auch während der Studiendauer gemessen. 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 zu Woche 4 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (<math>&lt; 18</math> vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 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 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                                            |         |                                            |                                                                                                         | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                                            | Woche 4 |                                            | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD<br>[kg/m <sup>2</sup> ] | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4<br>[kg/m <sup>2</sup> ]     | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert<br>± SD<br>[kg/m <sup>2</sup> ] | N       | Mittelwert<br>± SD<br>[kg/m <sup>2</sup> ] |                                                                                                         | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Hedges' g Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                                            |         |                                            |                                                                                                         |                                                             |                                                                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55                  | 21,75±3,19                                 | 55      | 22,27±3,12                                 | 0,52±0,55                                                                                               | 0,60<br>[0,41; 0,79]                                        | 1,20<br>[0,79; 1,61]                                                  |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52                  | 21,88±4,12                                 | 52      | 21,81±4,25                                 | -0,07±0,44                                                                                              | p<0,001                                                     | p<0,001                                                               |
| Quelle: Tabelle 2.1.3 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                           |                     |                                            |         |                                            |                                                                                                         |                                                             |                                                                       |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                                            |         |                                            |                                                                                                         |                                                             |                                                                       |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.                                                        |                     |                                            |         |                                            |                                                                                                         |                                                             |                                                                       |

Im IVA/TEZ/ELX-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 4 um ca.  $0,5 \text{ kg/m}^2$  an, im TEZ/IVA-Arm sinken die mittleren Werte leicht um  $-0,07 \text{ kg/m}^2$ . Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei  $0,6 \text{ kg/m}^2$ . Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ( $p < 0,001$ ). Mit der damit erreichten Verbesserung über 4 Wochen Behandlungsdauer liegt nicht nur eine wesentliche unmittelbare Verbesserung der Ernährungssituation vor, sondern damit assoziiert ist auch eine Verbesserung der Prognose der Patienten. Der standardisierte Effektschätzer (Hedges'  $g$ ) belegt die klinische Relevanz ebenfalls eindrucklich, sowohl vom Ausmaß als auch der statistischen Signifikanz.

In Part E der Studie VX16-445-001, die aus den o.g. Gründen im Modul 4 B nicht eingeschlossen wurde, wurden 28 Patienten aus dem AWG B randomisiert (IVA/TEZ/ELX:  $n=21$ , TEZ/IVA:  $n=7$ ) und über 4 Wochen behandelt. Die dort beobachtete mittlere Änderung des BMI nach 4 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX beträgt  $0,62 \text{ kg/m}^2$  (Standardabweichung  $0,6 \text{ kg/m}^2$ ) und bestätigt somit den in der Studie VX17-445-103 gezeigten deutlichen Effekt.

*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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 – 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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) 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 des Schweißchlorids von Baseline zu Woche 4 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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 und verblindet in einem Zentrallabor analysiert. Der Arzt 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 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                                |         |                                |                                                                                             | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                                | Woche 4 |                                | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD<br>[mmol/l] | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4<br>[mmol/l]                 | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert<br>± SD<br>[mmol/l] | N       | Mittelwert<br>± SD<br>[mmol/l] |                                                                                             | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Hedges' g Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                                |         |                                |                                                                                             |                                                             |                                                                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 54                  | 91,35±10,99                    | 54      | 47,97±19,48                    | -43,38±15,56                                                                                | -45,13<br>[-50,12; -40,14]                                  | -3,53<br>[-4,16; -2,90]                                               |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52                  | 90,05±12,30                    | 48      | 92,25±11,31                    | 1,82±8,50                                                                                   | p<0,001                                                     | p<0,001                                                               |
| Quelle: Tabelle 2.1.5 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                           |                     |                                |         |                                |                                                                                             |                                                             |                                                                       |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                                |         |                                |                                                                                             |                                                             |                                                                       |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.                                                     |                     |                                |         |                                |                                                                                             |                                                             |                                                                       |

Im IVA/TEZ/ELX-Arm sinken die Werte im Durchschnitt bis Woche 4 um ca. 43 mmol/l, im TEZ/IVA-Arm steigen die Werte leicht um ca. 2 mmol/l an. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei ca. -45 mmol/l. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ( $p < 0,001$ ). Die klinische Relevanz wird anhand Hedges'  $g$  eindrücklich belegt. Dies wird auch dadurch illustriert, dass der mittlere Schweißchloridwert der Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm nach 4 Wochen bereits knapp unter 50 mmol/l liegt und damit nur noch eine intermediäre Erhöhung dieses ursächlich mit der Erkrankung verknüpften Parameters vorliegt.

In Part E der Studie VX16-445-001, die aus den o.g. Gründen im Modul 4 B nicht eingeschlossen wurde, wurden 28 Patienten aus dem AWG B randomisiert (IVA/TEZ/ELX:  $n=21$ , TEZ/IVA:  $n=7$ ) und über 4 Wochen behandelt. Die Patientencharakteristika waren sehr gut mit denen der Zulassungsstudie VX17-445-103 vergleichbar. Die dort beobachtete adjustierte Differenz der mittleren Schweißchlorid-Änderung beträgt - 40,4 mmol/l (95%-KI: - 52,2 mmol/l; -28,6 mmol/l),  $p < 0,0001$ , und bestätigt somit sehr gut den in der Studie VX17-445-103 gezeigten deutlichen Effekt.

*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 der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse – 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 der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <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 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.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (<math>\geq 14</math> 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. Die Ergebnisse der übrigen Domänen werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (<math>&lt; 18</math> vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Zusätzlich wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt.</p> <p><u>Responderanalyse:</u></p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (34). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben. Die Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV<sub>1</sub>% und Alter (<math>&lt; 18</math> vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening).</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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 Patienten 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 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                 |         |                 |                                                                    | Adjustierte Analyse: MMRM                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                 | Woche 4 |                 | Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 4<br>Mittelwert ± SD | Mittlere Änderung über 4 Wochen<br><br>Differenz IVA/TEZ/ELX – TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert ± SD | N       | Mittelwert ± SD |                                                                    |                                                                                              |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                 |         |                 |                                                                    |                                                                                              |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55                  | 70,56±16,18     | 55      | 86,48±9,12      | 15,93±15,77                                                        | 17,43                                                                                        |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52                  | 72,60±17,88     | 52      | 71,26±19,54     | -1,34±13,22                                                        | [11,85; 23,02]<br>p<0,001                                                                    |
| Quelle: Tabelle 2.1.10.1 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                        |                     |                 |         |                 |                                                                    |                                                                                              |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                 |         |                 |                                                                    |                                                                                              |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell                                                         |                     |                 |         |                 |                                                                    |                                                                                              |

Die mittleren Werte verbessern sich unter IVA/TEZ/ELX im Mittel um 16 Scorepunkte, während sie sich im TEZ/IVA-Arm um 1,3 Punkte verschlechtern. Der adjustierte Behandlungseffekt geschätzt mittels MMRM beträgt 17,4 Punkte zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Diese Verbesserung ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001). Die erreichte Verbesserung in der Lebensqualität unter IVA/TEZ/ELX spiegelt die erreichten Verbesserungen der Atemfunktion wider und ist von einer Größenordnung, dass die Patienten bereits nach 4 Wochen Behandlung nur noch sehr geringe Einschränkungen ihrer Lebensqualität berichten (der maximale Score des CFQ-R beträgt 100 Punkte (bestmögliche Lebensqualität), von denen im Mittel 86,5 erreicht werden).

In Part E der Studie VX16-445-001, die aus den o.g. Gründen im Modul 4 B nicht eingeschlossen wurde, wurden 28 Patienten aus dem AWG B randomisiert (IVA/TEZ/ELX: n=21, TEZ/IVA: n=7) und über 4 Wochen behandelt. Die Patientencharakteristika waren sehr gut mit denen der Zulassungsstudie VX17-445-103 vergleichbar. Der darin beobachtete mittlere Behandlungseffekt im CFQ-R, Domäne „Atmungssystem“ beträgt 15,6 Punkte (95%-KI: - 1,4; 32,6), p = 0,07, und bestätigt somit sehr gut den in der Studie VX17-445-103

gezeigten deutlichen positiven Effekt für IVA/TEZ/ELX, wenngleich der Effekt nicht statistisch signifikant ist. Diesbezüglich ist jedoch auch die sehr kleine Fallzahl der Studie zu berücksichtigen.

Nachfolgende Abbildung zeigt die absoluten Werte im Studienverlauf der Studie VX17-445-103.

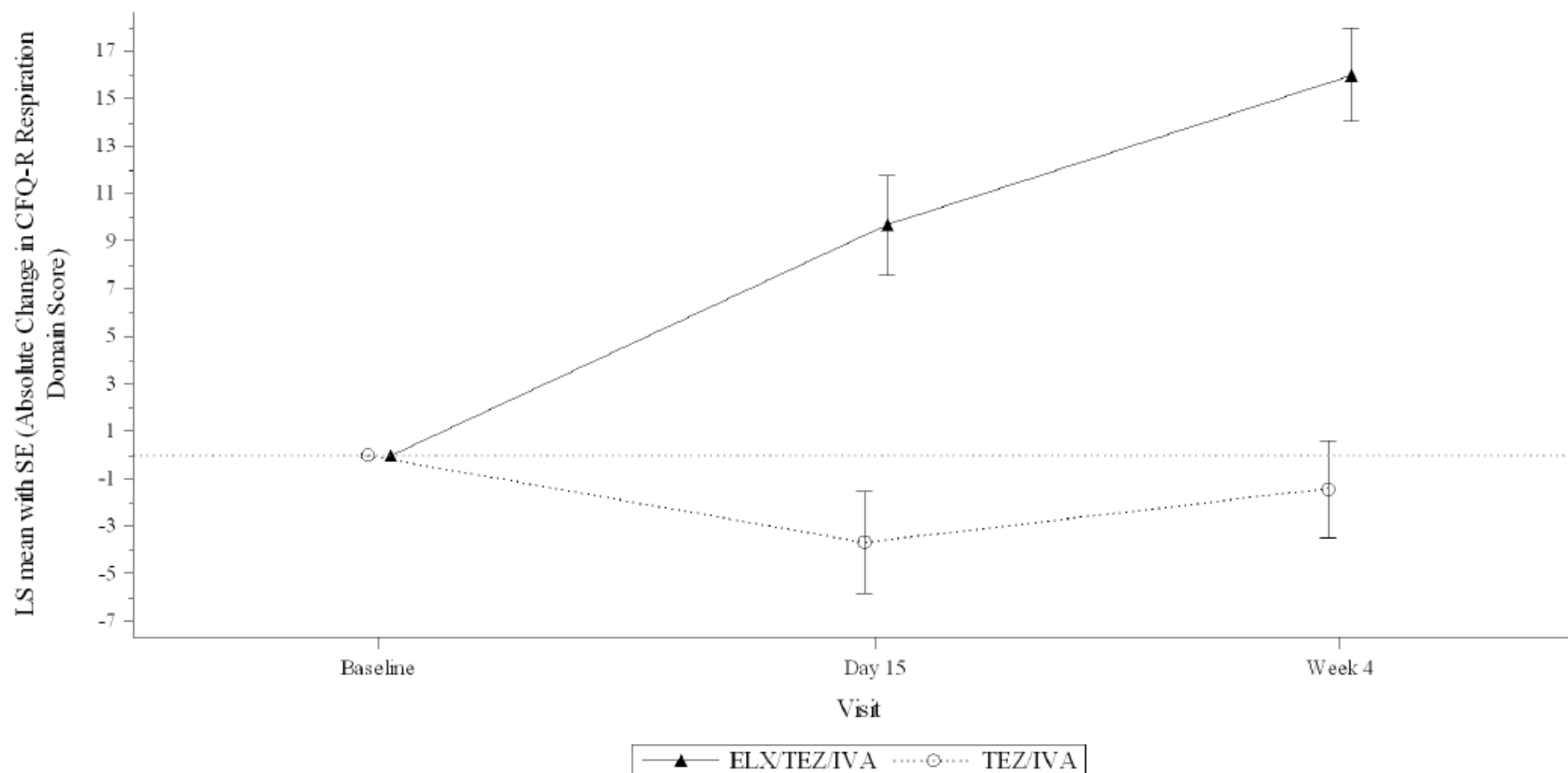


Abbildung 2: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl Responder, N (%) |              | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX             | TEZ/IVA      | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                   |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 42<br>(76,4)            | 17<br>(32,7) | 2,41 [1,61; 3,60], p<0,001<br>7,79 [3,15; 19,29], p<0,001<br>44,3% [27,9%;60,7%], p<0,001 |
| Quelle: Tabelle 2.1.11 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                 |                                     |         |                         |              |                                                                                           |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                         |              |                                                                                           |
| Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV <sub>1</sub> % und Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening).                                                                                                                              |                                     |         |                         |              |                                                                                           |

Die Responderanalysen bestätigen das Ergebnis der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responderaten sind mit 76 % deutlich höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als unter TEZ/IVA (33 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001). Damit ist unmittelbar auch die klinische Relevanz dieser Verbesserung der Lebensqualität bezogen auf die Domäne „Atmungssystem“ belegt.

*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 Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <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 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.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (<math>\geq 14</math> 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. Die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt beschrieben</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (<math>&lt; 18</math> vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben.</p> <p>Des Weiteren wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität/Morbidität:  
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4  
sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie       | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| VX17-445-103 | 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 Patienten 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 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 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 4-36: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

| Studie                                    | Deskriptive Analyse |                    |         |                    |                                                                                 | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                |                                                                       |
|-------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                           | Baseline            |                    | Woche 4 |                    | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD | Mittlere Änderung<br>über 4 Wochen                          | Mittlere Änderung<br>über 4 Wochen                                    |
|                                           | N                   | Mittelwert<br>± SD | N       | Mittelwert<br>± SD |                                                                                 | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Hedges' g Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
| Lebensqualität: körperliches Wohlbefinden |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 11,77                                                       | 0,85                                                                  |
| IVA/TEZ/ELX                               | 55                  | 75,15±24,04        | 55      | 84,97±17,96        | 9,82±15,19                                                                      | [6,50; 17,04]                                               | [0,45; 1,25]                                                          |
| TEZ/IVA                                   | 52                  | 76,31±24,49        | 52      | 74,44±26,38        | -1,87±11,59                                                                     | p<0,001                                                     | p<0,001                                                               |
| Lebensqualität: Rollenfunktion            |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 6,01                                                        | 0,50                                                                  |
| IVA/TEZ/ELX                               | 49                  | 80,44±19,88        | 49      | 87,24±14,94        | 6,80±10,44                                                                      | [1,11; 10,91]                                               | [0,08; 0,91]                                                          |
| TEZ/IVA                                   | 44                  | 78,98±17,19        | 44      | 79,73±17,65        | 0,76±13,06                                                                      | p=0,017                                                     | p=0,020                                                               |
| Lebensqualität: Vitalität                 |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 12,49                                                       | 0,78                                                                  |
| IVA/TEZ/ELX                               | 49                  | 61,39±17,57        | 49      | 70,58±16,06        | 9,18±15,71                                                                      | [6,01; 18,97]                                               | [0,35; 1,20]                                                          |
| TEZ/IVA                                   | 44                  | 60,61±19,88        | 44      | 57,58±19,75        | -3,03±15,36                                                                     | p<0,001                                                     | p<0,001                                                               |
| Lebensqualität: Gefühlslage               |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 1,81                                                        | 0,21                                                                  |
| IVA/TEZ/ELX                               | 55                  | 82,09±14,74        | 55      | 84,92±13,47        | 2,83±7,70                                                                       | [1,44; 5,06]                                                | [-0,17; 0,59]                                                         |
| TEZ/IVA                                   | 52                  | 80,32±17,84        | 52      | 81,44±16,97        | 1,12±9,26                                                                       | p=0,273                                                     | p=0,274                                                               |
| Lebensqualität: soziale Einschränkungen   |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 5,39                                                        | 0,49                                                                  |
| IVA/TEZ/ELX                               | 55                  | 67,89±17,75        | 55      | 74,65±17,75        | 6,76±12,11                                                                      | [1,16; 9,63]                                                | [0,10; 0,87]                                                          |
| TEZ/IVA                                   | 52                  | 73,52±16,30        | 52      | 75,08±16,26        | 1,56±9,88                                                                       | p=0,013                                                     | p=0,014                                                               |
| Lebensqualität: Körperbild                |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |

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

|                                                                                                                                                                                                                                                       |    |             |    |             |             |                        |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------|----|-------------|-------------|------------------------|-----------------------|
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55 | 80,00±20,67 | 55 | 82,22±19,78 | 2,22±11,79  | 2,42<br>[-1,73; 6,58]  | 0,22<br>[-0,16; 0,60] |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52 | 86,11±21,88 | 52 | 85,90±23,71 | -0,21±9,46  | p=0,132                | p=0,251               |
| <b>Lebensqualität: Essstörungen</b>                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55 | 89,09±19,77 | 55 | 95,35±11,45 | 6,26±16,25  | 6,85<br>[1,33; 12,36]  | 0,47<br>[0,09; 0,86]  |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52 | 89,96±16,79 | 52 | 89,74±17,16 | -0,21±13,29 | p=0,016                | p=0,017               |
| <b>Lebensqualität: Therapiebelastung</b>                                                                                                                                                                                                              |    |             |    |             |             |                        |                       |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55 | 59,39±20,42 | 55 | 63,03±21,60 | 3,64±13,53  | 3,37<br>[-1,99; 8,72]  | 0,24<br>[-0,14; 0,62] |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52 | 58,55±21,46 | 52 | 58,97±21,46 | 0,43±14,08  | p=0,215                | p=0,217               |
| <b>Lebensqualität: subjektive Gesundheitseinschätzung</b>                                                                                                                                                                                             |    |             |    |             |             |                        |                       |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 49 | 63,49±20,29 | 49 | 72,79±21,04 | 9,30±13,67  | 9,51<br>[3,63; 15,40]  | 0,65<br>[0,23; 1,07]  |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 44 | 61,62±23,17 | 44 | 61,62±23,53 | 0,00±14,58  | p<0,001                | p=0,003               |
| <b>Morbidität: Gewichtsprobleme</b>                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 49 | 78,23±33,02 | 49 | 85,71±26,35 | 7,48±24,78  | 12,50<br>[4,07; 20,93] | 0,60<br>[0,18; 1,02]  |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 44 | 81,82±28,26 | 44 | 77,27±31,15 | -4,55±15,40 | p=0,004                | p=0,006               |
| <b>Morbidität: gastrointestinale Symptome</b>                                                                                                                                                                                                         |    |             |    |             |             |                        |                       |
| <b>VX17-445-103</b>                                                                                                                                                                                                                                   |    |             |    |             |             |                        |                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 55 | 83,03±18,50 | 55 | 84,04±16,11 | 1,01±14,23  | 0,91<br>[-5,05; 6,86]  | 0,06<br>[-0,32; 0,44] |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 52 | 80,34±22,72 | 52 | 80,56±25,17 | 0,21±16,54  | p=0,763                | p=0,763               |
| Quelle: Tabelle 2.1.10.1 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                        |    |             |    |             |             |                        |                       |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |    |             |    |             |             |                        |                       |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell                                                      |    |             |    |             |             |                        |                       |

Für alle elf Domänen ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als im TEZ/IVA-Arm. Für die sieben Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ ist der Unterschied zudem jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Klinische Relevanz (beurteilt über Hedges' g) liegt darüber hinaus für die vier Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ vor.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte für die jeweiligen Domänen im Studienverlauf.

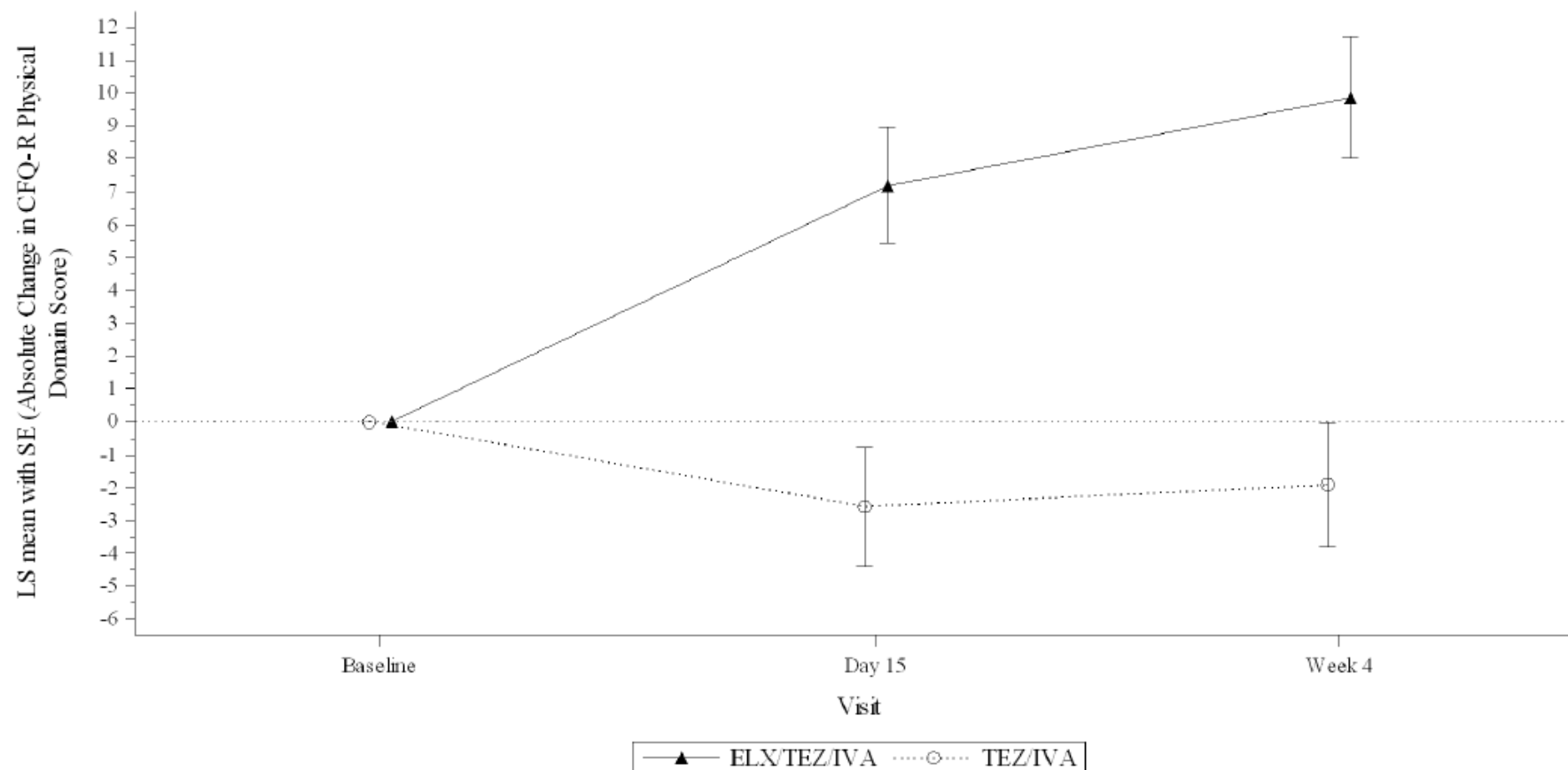


Abbildung 3: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf

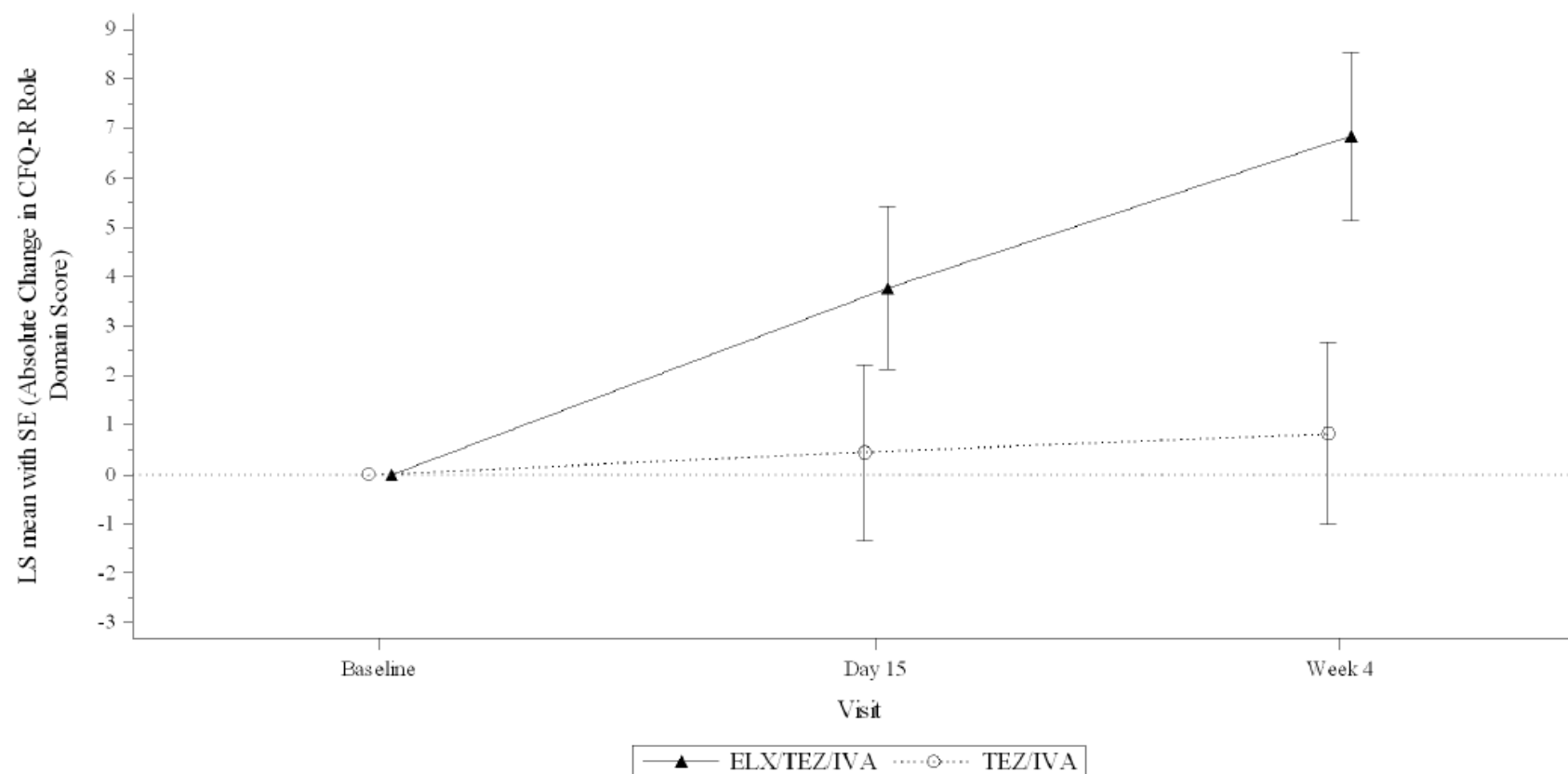


Abbildung 4: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf

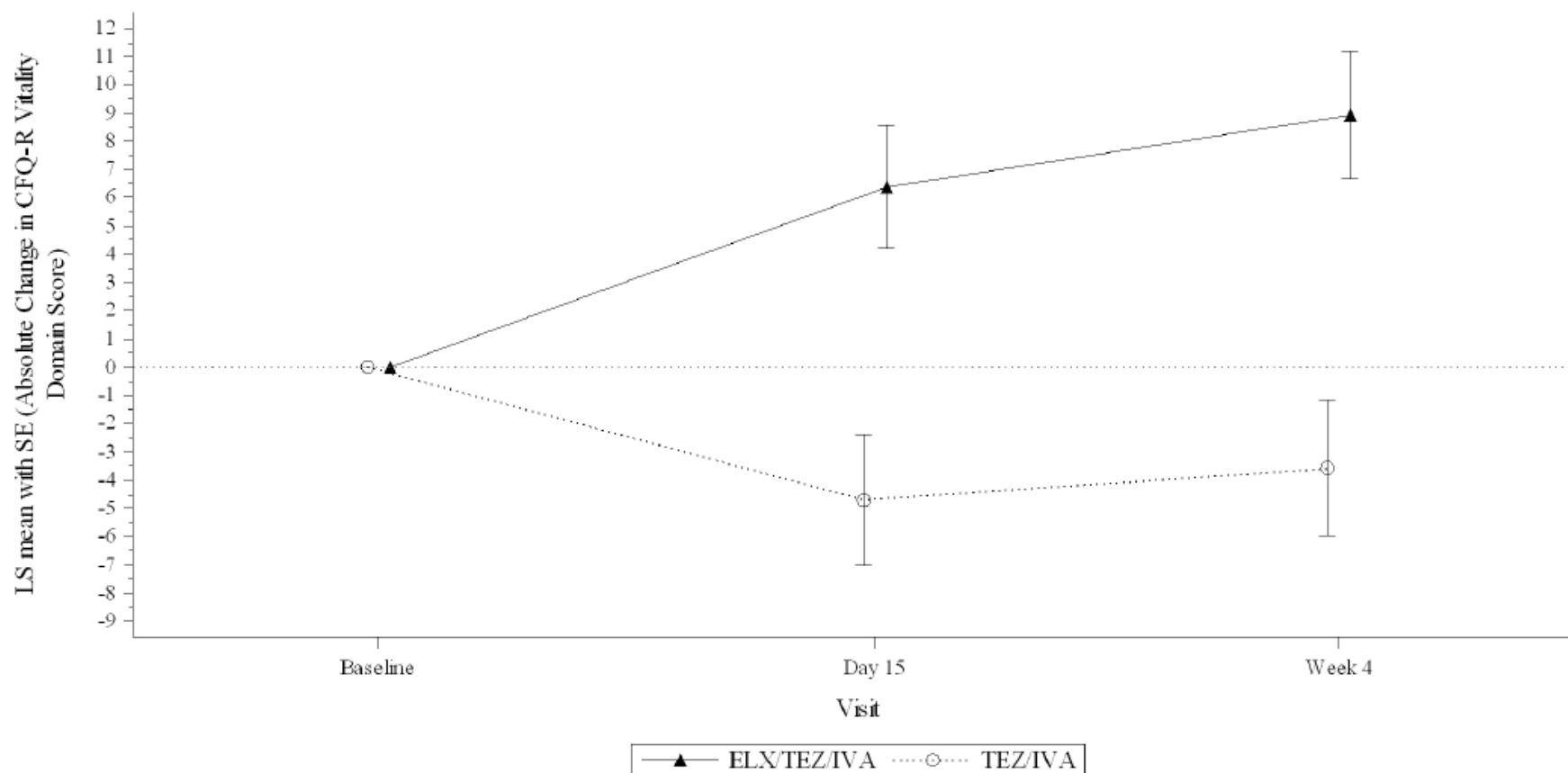


Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf



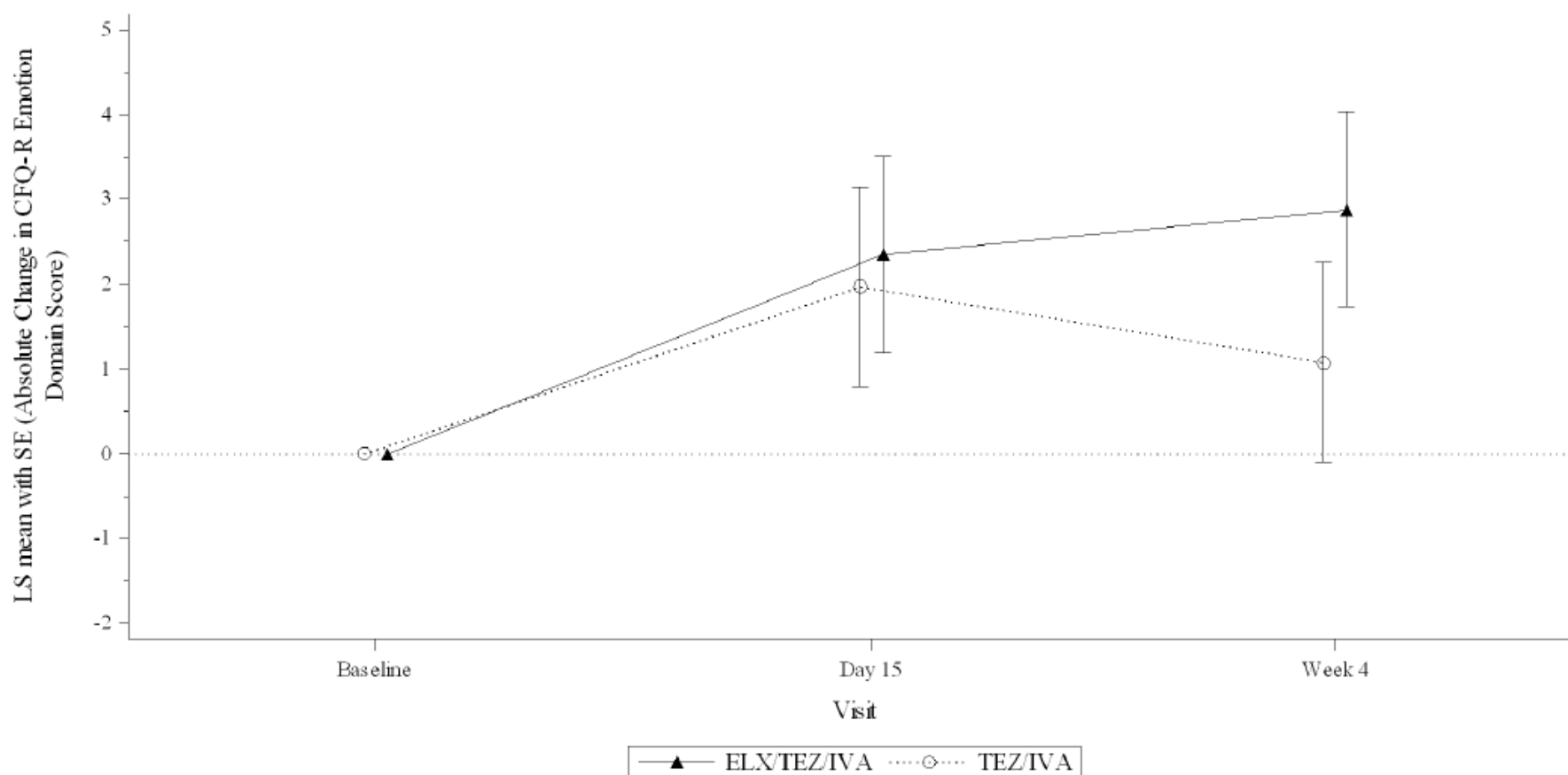


Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf

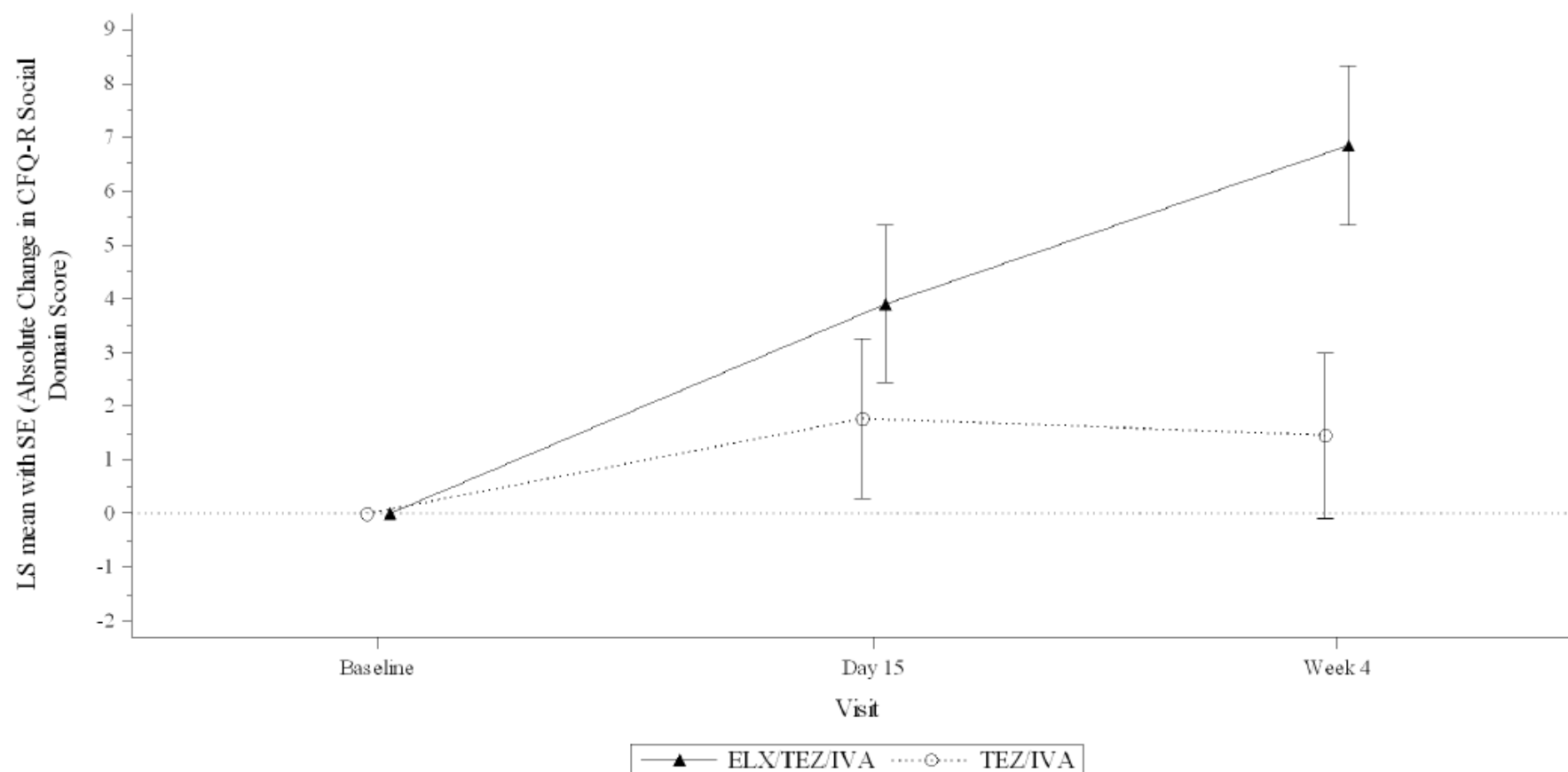


Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

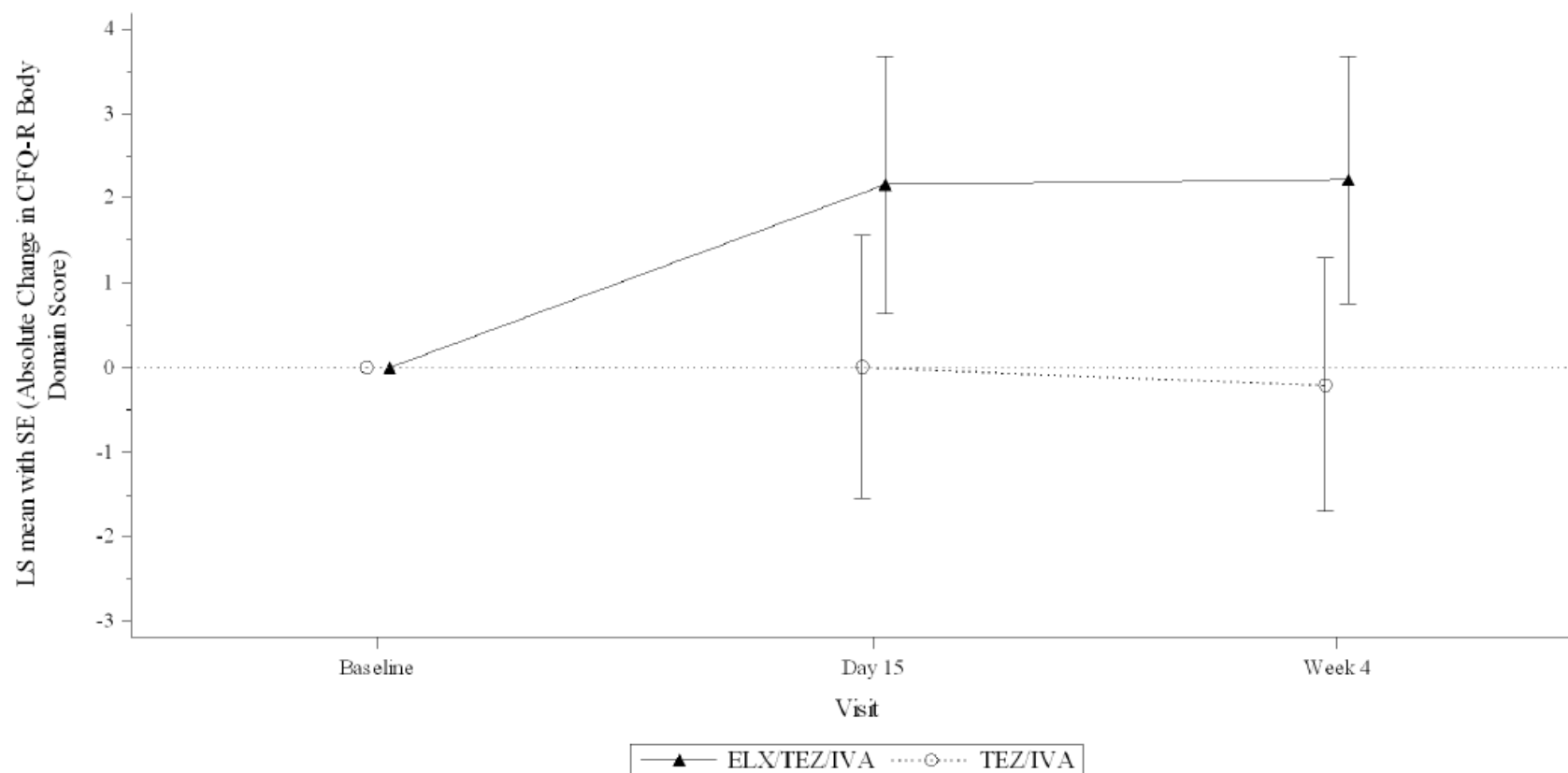


Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf

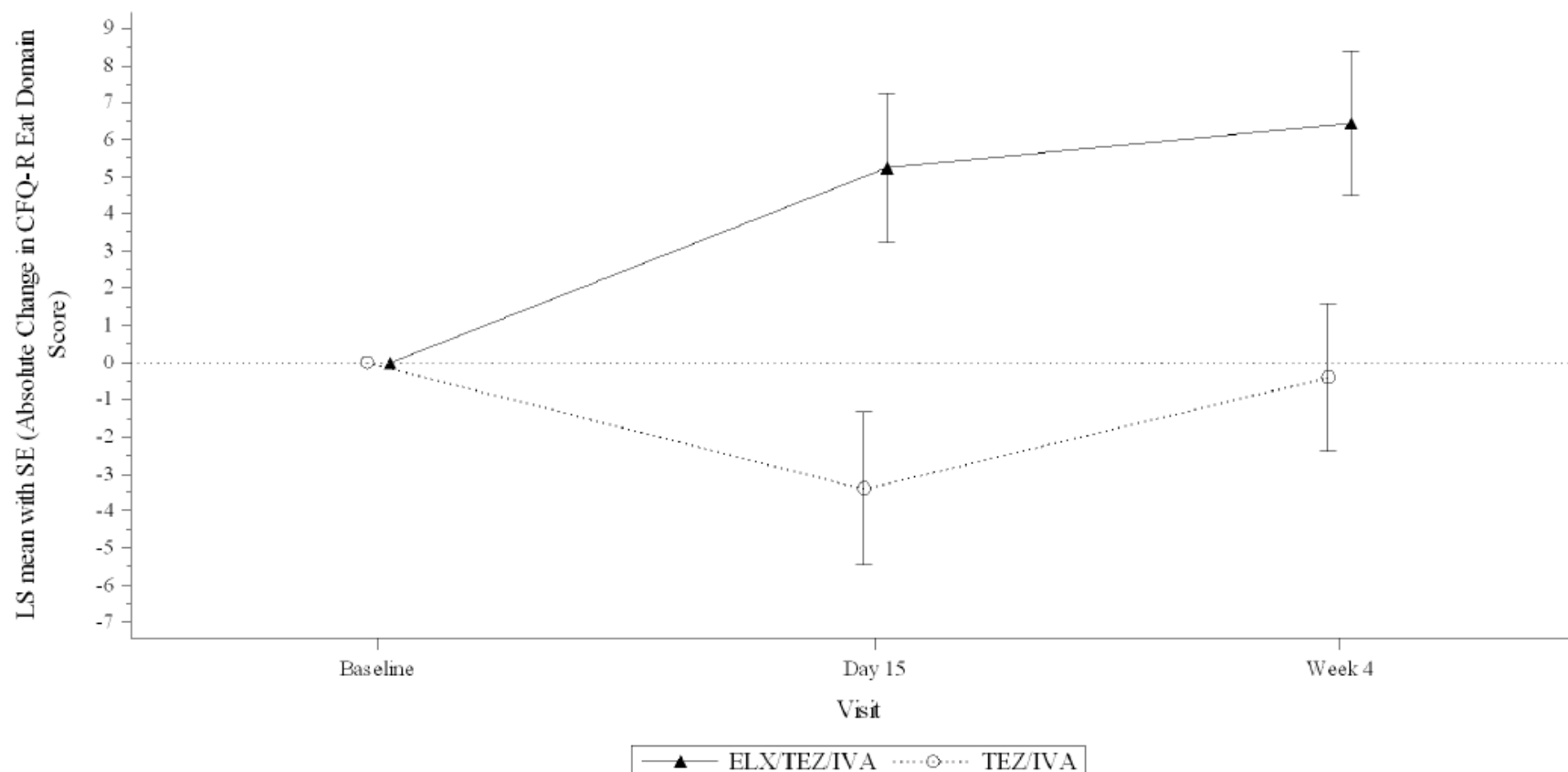


Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

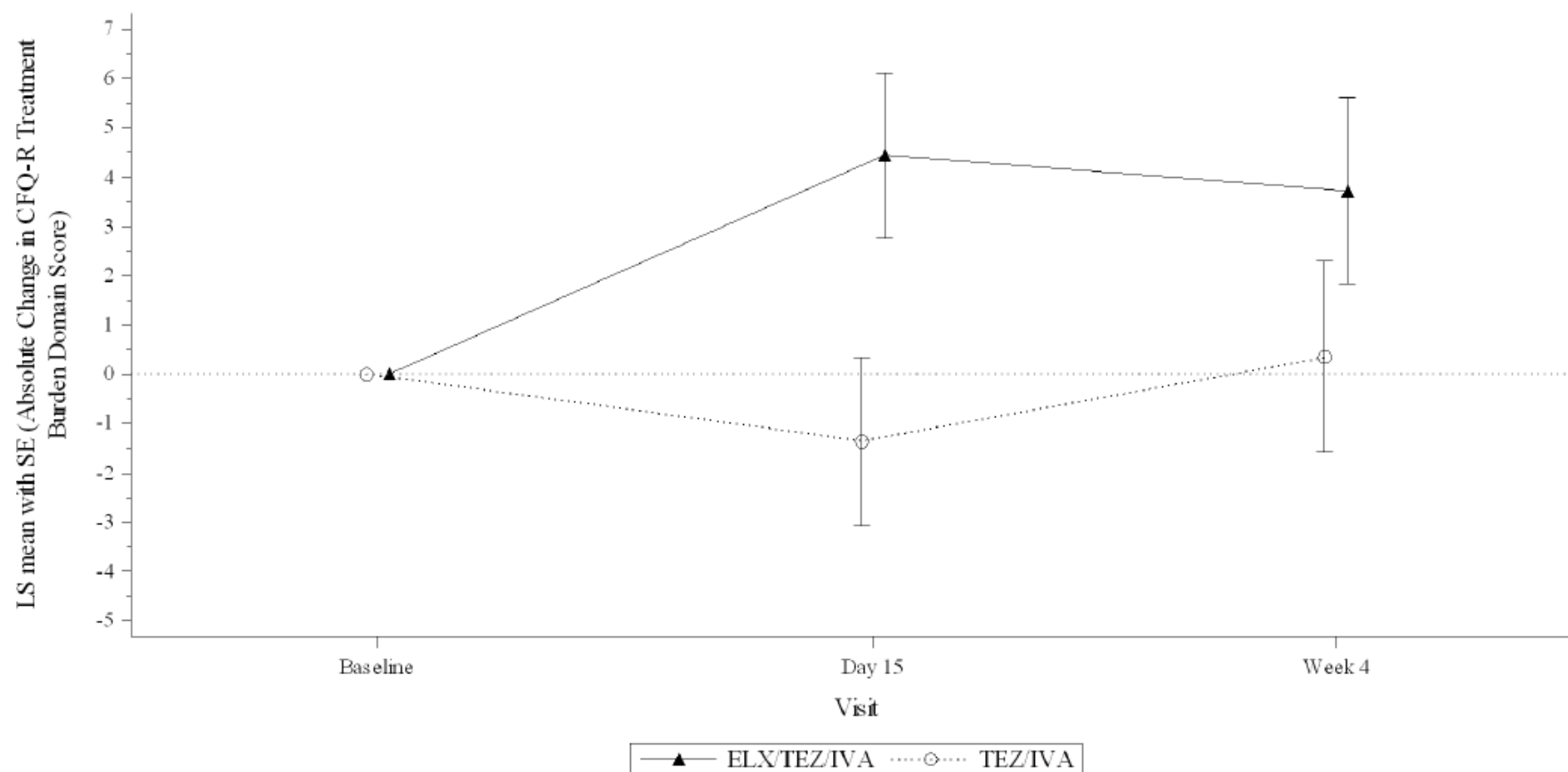


Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf

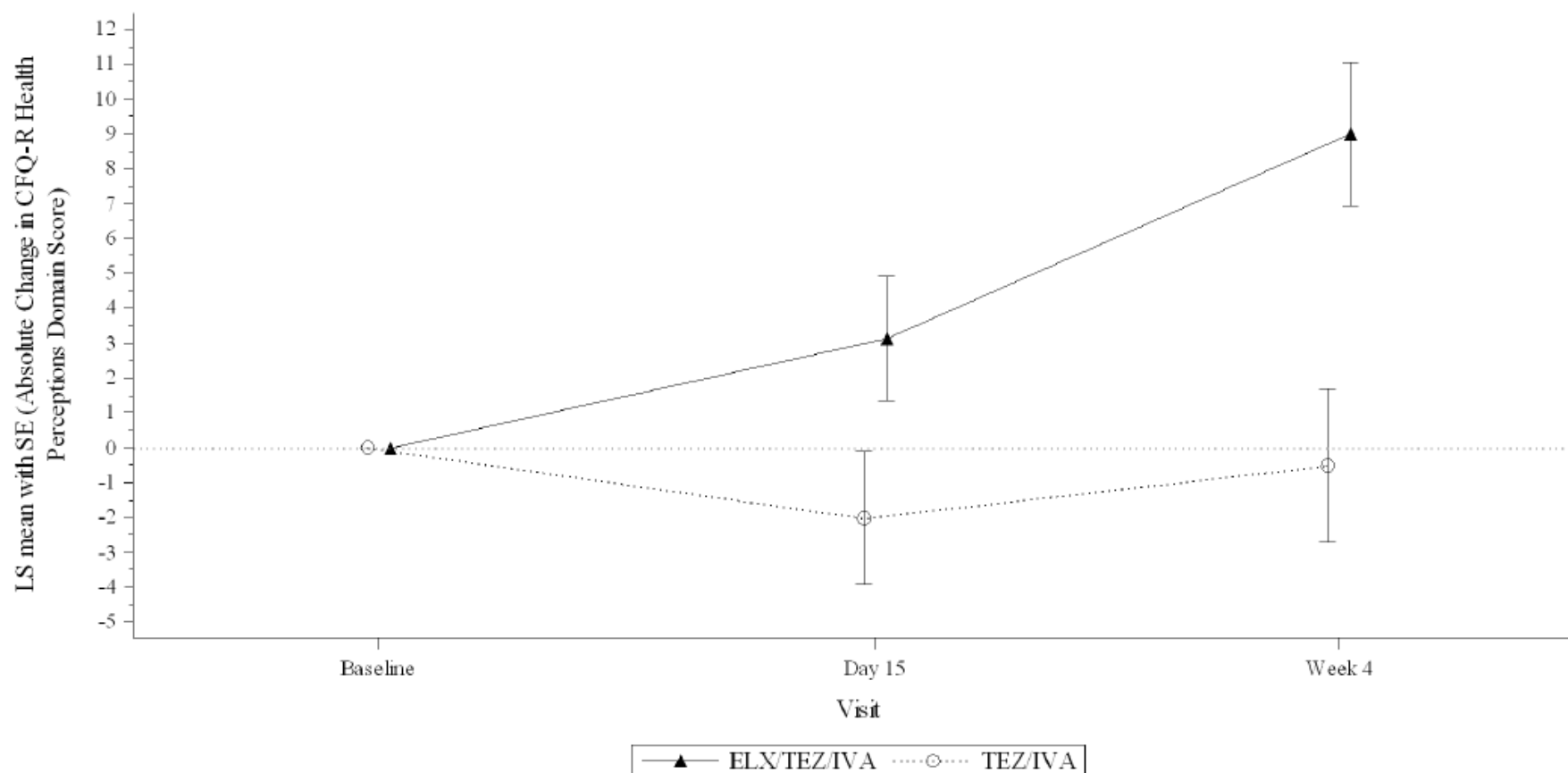


Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf

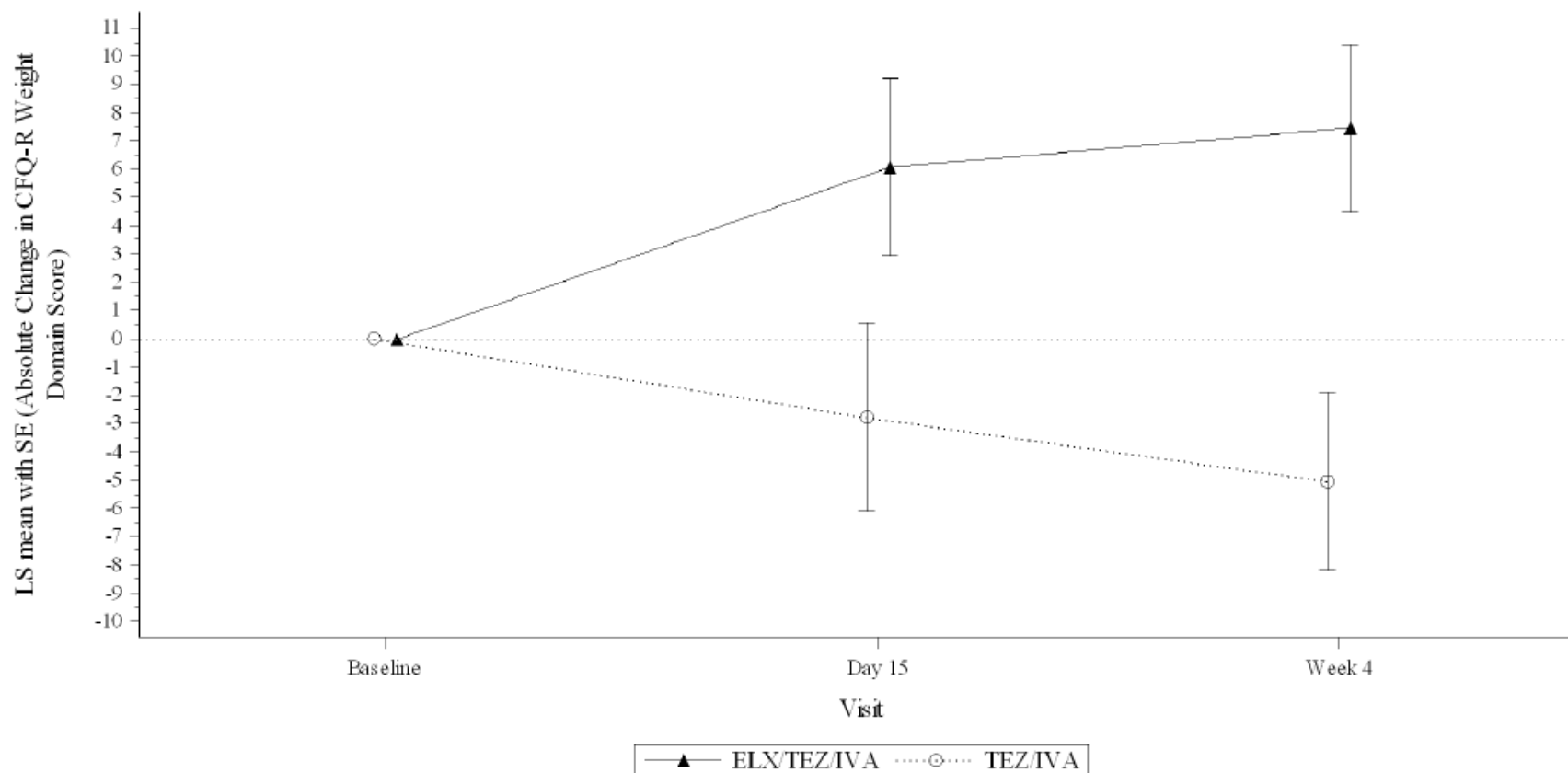


Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf

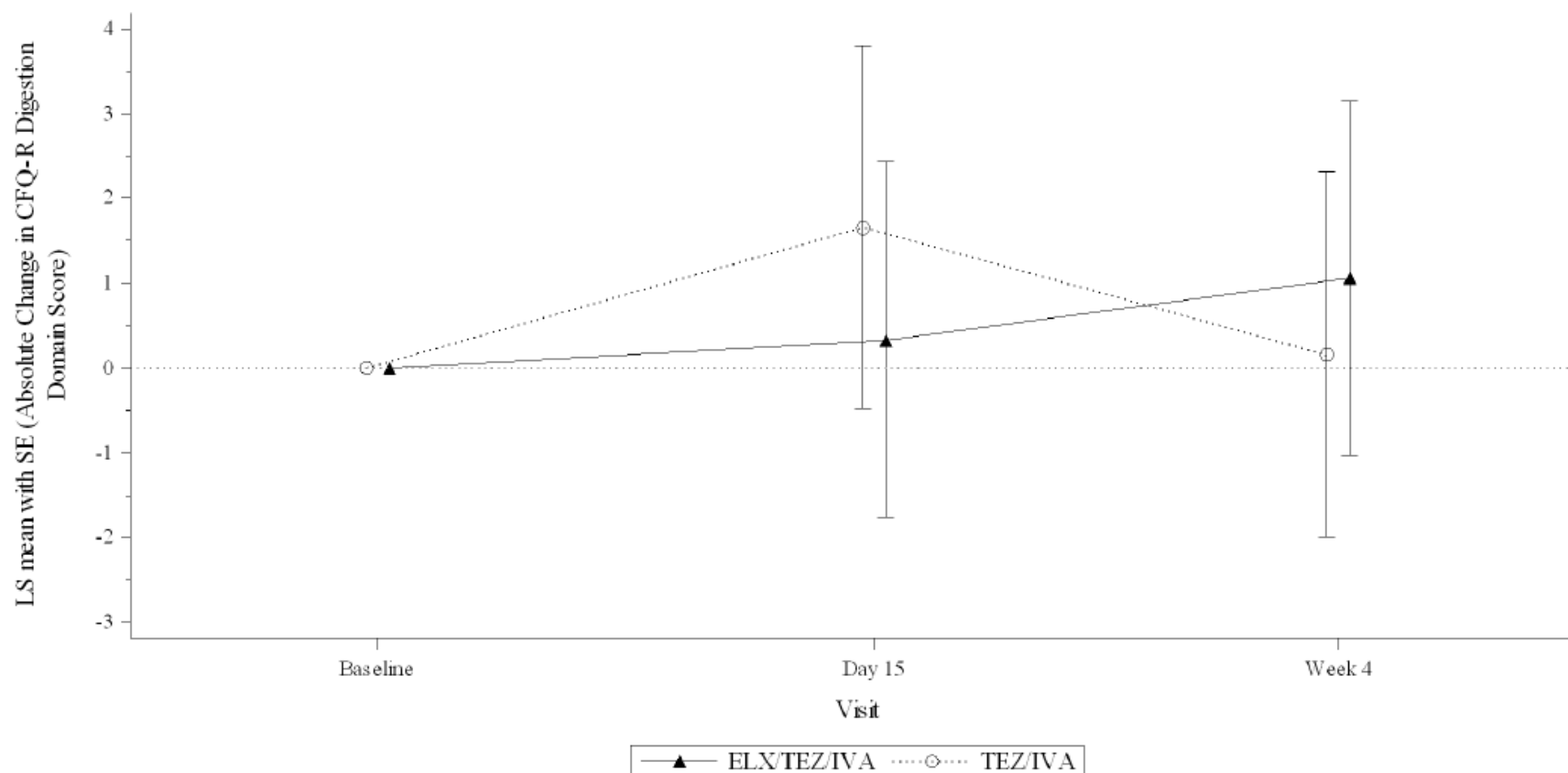


Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf



*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 Mortalität bis Woche 4 – RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 24

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 als Todesfälle gemeldet wurden.<br>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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Mortalität bis Woche 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                               | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl Responder, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                      | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX             | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                           |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                         | 55                                  | 52      | 0<br>(0,0)              | 0<br>(0,0) | NA<br>NA<br>NA                                                    |
| Quelle: Tabelle 14.3.2.1 im Studienbericht                                                                                                                                                                                                                           |                                     |         |                         |            |                                                                   |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar |                                     |         |                         |            |                                                                   |

Es sind keine Todesfälle während der Studiendurchführung aufgetreten.

*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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.<br><br>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |              | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA      | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                    |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 32<br>(58,2)                             | 33<br>(63,5) | 0,92 [0,68; 1,24], p=0,576<br>0,80 [0,37; 1,74], p=0,576<br>-5,3% [-23,8%; 13,2%], p=0,575 |
| Quelle: Tabelle 3.1.1 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |

Die Ereignisrate für jedwedes unerwünschtes Ereignis (d.h. unabhängig vom Schweregrad) ist im IVA/TEZ/ELX-Arm mit 58 % um ca. 5 Prozentpunkte niedriger als unter TEZ/IVA. Der beobachtete Unterschied 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.

#### 4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 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 4-43: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten sowie die relativen Risiken (inkl. 95%-Konfidenzintervall) der Patienten pro SOC bzw. PT sowie nach Schweregrad dargestellt, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- das Ereignis bei mind. 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER</li> <li>- die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist.</li> </ul> <p>Die entsprechenden Odds Ratios und Risikodifferenzen als Effektschätzer sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4 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 4-45: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie VX17-445-103                                                                                                                                                                                                        | Anzahl der Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                 | Relatives Risiko <sup>a</sup>                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                            | IVA/TEZ/ELX<br>N=55                        | TEZ/IVA<br>N=52 | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA<br>RR [95%-KI], p-Wert |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                                                                                                                                                                            |                                            |                 |                                                |
| any                                                                                                                                                                                                                        | 16 (29%)                                   | 12 (23%)        | 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482                     |
| Cough                                                                                                                                                                                                                      | 8 (15%)                                    | 4 (8%)          | 1,89 [0,61; 5,91], p=0,273                     |
| Infections and infestations                                                                                                                                                                                                |                                            |                 |                                                |
| Any                                                                                                                                                                                                                        | 12 (22%)                                   | 13 (25%)        | 0,87 [0,44; 1,73], p=0,698                     |
| Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis                                                                                                                                                                       | 1 (2%)                                     | 6 (12%)         | 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082                     |
| Gastrointestinal disorders                                                                                                                                                                                                 |                                            |                 |                                                |
| any                                                                                                                                                                                                                        | 8 (15%)                                    | 11 (21%)        | 0,69 [0,30; 1,57], p=0,375                     |
| Nervous system disorders                                                                                                                                                                                                   |                                            |                 |                                                |
| any                                                                                                                                                                                                                        | 5 (9%)                                     | 5 (10%)         | 0,95 [0,29; 3,08], p=0,926                     |
| Quelle: Tabelle 3.1.1 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                |                                            |                 |                                                |
| <sup>a</sup> Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen (Ref) enthalten.                                                                                                              |                                            |                 |                                                |
| Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, N = Anzahl, IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko |                                            |                 |                                                |



In der SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“ (und hier speziell für den PT „*Cough*“) sind die jeweiligen Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm jeweils etwas höher als unter TEZ/IVA. In den SOC „*Infections and infestations*“ und „*Gastrointestinal disorders*“ sind die Ereignisraten jeweils niedriger im IVA/TEZ/ELX-Arm. Besonders ausgeprägt ist der Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX bezüglich der infektiösen pulmonalen Exazerbationen, ohne aber bereits statistische Signifikanz zu erreichen. Analog zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen liegen auch keine statistisch signifikanten Unterschiede für diese Detailbetrachtung auf SOC- bzw. PT-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen vor.

*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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER</li> <li>- die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist.</li> </ul> |

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                           |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 0<br>(0,0)                               | 1<br>(1,9) | NA<br>NA<br>-1,9% [-5,7%; 1,8%], p=0,313                          |
| Quelle: Tabelle 3.1.2 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |            |                                                                   |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |            |                                                                   |

Es wurde nur ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 gemeldet. Dieses trat im TEZ/IVA-Arm 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.

#### 4.3.1.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme</li> <li>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> <li>• Tod (hier ausgeschlossen)</li> </ul> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER</li> <li>- die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist.</li> </ul> |

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                   |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 2<br>(3,6)                               | 1<br>(1,9) | 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598<br>1,92 [0,17; 21,88], p=0,598<br>1,7% [-4,5%; 7,9%], p=0,588 |
| Quelle: Tabelle 3.1.3 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |            |                                                                                           |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |            |                                                                                           |

Es wurden lediglich drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 4 gemeldet. Zwei davon traten unter IVA/TEZ/ELX auf, eines im TEZ/IVA-Arm.

*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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, 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 4-52: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde.<br><br>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.<br><br>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> .<br><br>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen. |

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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, 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 4-54: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert |
|--------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|
|              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                           |
| VX17-445-103 | 55                                  | 52      | 0<br>(0,0)                               | 0<br>(0,0) | NA<br>NA<br>NA                                                    |

Quelle: Tabelle 14.4.1.1.1.2 im Studienbericht

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Es traten bis Woche 4 keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch geführt hatten.

*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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 – 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, und welches nicht mit dem PT „infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis“ kodiert wurde.</p> <p>In diesem Abschnitt werden Ergebnisse für die folgenden vier Ereigniskategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jedewede unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (ohne pulmonale Exazerbationen)</li> </ul> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem Safety Set.</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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne pulmonale Exazerbationen) bis Woche 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |              | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA      | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                    |
| <b>Jedwede unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)</b>                                                                                                                                                                       |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 31<br>(56,4)                             | 32<br>(61,5) | 0,92 [0,67; 1,26], p=0,587<br>0,81 [0,37; 1,75], p=0,587<br>-5,2% [-23,8%; 13,4%], p=0,586 |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)</b>                                                                                                                                                             |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 0<br>(0,0)                               | 1<br>(1,9)   | NA<br>NA<br>-1,9% [-5,7%; 1,8%], p=0,313                                                   |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne pulmonale Exazerbationen)</b>                                                                                                                                                                |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 1<br>(1,8)                               | 0<br>(0,0)   | NA<br>NA<br>1,8% [-1,7%; 5,4%], p=0,313                                                    |
| <b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten (ohne pulmonale Exazerbationen)</b>                                                                                                                                       |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 0<br>(0,0)                               | 0<br>(0,0)   | NA<br>NA<br>NA                                                                             |
| Quelle: Tabelle 3.1.4 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |              |                                                                                            |

Zusätzlich zu den zuvor dargestellten Gesamtraten aller unerwünschter Ereignisse (in den jeweiligen Schweregraden) sollten lt. Beratung durch den G-BA die Gesamtraten dieser Kategorien unerwünschter Ereignisse dargestellt werden, ohne dass infektiöse pulmonale

Exazerbationen der CF (als PT in MedDRA vorhanden) berücksichtigt werden. Dies ist darin begründet, dass pulmonale Exazerbationen als im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehende Ereignisse angesehen werden können und entspricht damit der Anforderungen für die Ergebnisdarstellung aus der Vorlage zu Modul 4.

Berücksichtigt man die pulmonalen Exazerbationen in der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nicht, reduzieren sich die Raten jeweils nur sehr wenig. Das Verhältnis zwischen den Therapiegruppen bleibt sehr gut vergleichbar zu den zuvor angegebenen Auswertungen, in denen diese Ereignisse, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet worden waren, mit einbezogen wurden.

*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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: 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 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit einem der folgenden MedDRA <i>Preferred Terms</i> (Version 21.1) kodiert wurde:</p> <p>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> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: 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 4-60: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                   |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 2<br>(3,6)                               | 1<br>(1,9) | 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598<br>1,92 [0,17; 21,88], p=0,598<br>1,7% [-4,5%; 7,9%], p=0,588 |
| Quelle: Tabelle 3.1.5 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |            |                                                                                           |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |            |                                                                                           |

Es wurden lediglich drei Ereignisse bezüglich dieser unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 4 gemeldet. Zwei davon traten unter IVA/TEZ/ELX auf, einer im TEZ/IVA-Arm.

*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 von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA <i>Preferred Term</i> (Version 21.1) kodiert wurde:</p> <p>Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash follicular, Rash pustular, Rash generalized, Nodular rash, Drug eruption, Fixed eruption, Generalised erythema, Urticaria, Urticaria popular, Urticaria vesiculosa, Rash morbilliform, Rash popular, Rash papulosquamous, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Drug hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Dermatitis, Dermatitis atopic, Epidermolysis, Skin toxicity, Dermatitis allergic, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalized, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Mucocutaneous rash, Acute generalised exanthematous pustulosis, Cutaneous vasculitis, Urticarial vasculitis, Dermatitis bullous, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Oculomucocutaneous syndrome, Skin exfoliation, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Perioral dermatitis, Vasculitic rash.</p> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag enwerte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |            | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA    | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                  |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 2<br>(3,6)                               | 2<br>(3,9) | 0,95 [0,14; 6,47], p=0,954<br>0,94 [0,13; 6,95], p=0,954<br>-0,2% [-7,4%; 7,0%], p=0,954 |
| Quelle: Tabelle 3.1.6 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |            |                                                                                          |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |            |                                                                                          |

In beiden Studienarmen wurden jeweils zwei Ereignisse bis Woche 4 gemeldet.

*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 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

| Studie       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-103 | <p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 4 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA <i>Preferred Term</i> (Version 21.1) kodiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis.</li> </ul> <p>Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.</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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose 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 |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VX17-445-103 | 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. Der Arzt 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

| Studie                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Patienten in der Analyse |         | Anzahl der Patienten mit Ereignis, N (%) |             | RR [95%-KI], p-Wert<br>OR [95%-KI], p-Wert<br>RD [95%-KI], p-Wert                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                              | IVA/TEZ/ELX                         | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX                              | TEZ/IVA     | IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA                                                                    |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                 | 55                                  | 52      | 1<br>(1,8)                               | 6<br>(11,5) | 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082<br>0,14 [0,02; 1,22], p=0,076<br>-9,7% [-19,1%; -0,4%], p=0,042 |
| Quelle: Tabelle 3.1.7 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                  |                                     |         |                                          |             |                                                                                            |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz |                                     |         |                                          |             |                                                                                            |

Die Ereignisrate der infektiösen pulmonalen Exazerbationen ist im Vergleichsarm unter TEZ/IVA mit 11,5 % um ca. 10 Prozentpunkte höher als im IVA/TEZ/ELX-Arm. Dieser beobachtete Unterschied, der angesichts der Behandlungsdauer von 4 Wochen bereits ein deutlicher Trend ist und eine sehr wesentliche Verbesserung für die Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm darstellt, ist für das relative Risiko 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.

#### 4.3.1.3.17 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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX17-445-103 analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV<sub>1</sub>% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4“ waren weitere Subgruppenanalysen a priori geplant, deren Ergebnisse in diesem Dossier zusätzlich dargestellt sind. Diese Analysen wurden für die folgenden Subgruppenfaktoren durchgeführt:

- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Dornase alfa (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)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja / nein)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „FEV<sub>1</sub>% bei Baseline“ und „Alter“ 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 Abschnitt gernerell 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 in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (37) und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Demnach

werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für unerwünschte Ereignisse, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d.h. die entsprechenden Kriterien (s. Abschnitt 4.3.1.3) hierfür greifen und wenn das relative Risiko für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ( $p < 0,05$ ). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert  $< 0,05$  ist.

Tabelle 4 -67 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                 | Baseline FEV <sub>1</sub> % | Alter | Geschlecht | Region |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|------------|--------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                                                                           |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ●                           | ●     | ●          | ●      |
| <b>Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                                                     |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4</b>                                                                                                                  |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4</b>                                                                                |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse</b>                                             |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4</b>                                             |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Mortalität bis Woche 4<sup>a</sup></b>                                                                                                                          |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4</b>                                                                  |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | ○                           | ○     | ○          | ○      |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT<sup>a</sup></b>                                      |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4<sup>a</sup></b>                                    |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4<sup>a</sup></b>                                      |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten<sup>a</sup></b>              |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)</b>                                  |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte<sup>a</sup></b> |                             |       |            |        |
| VX17-445-103                                                                                                                                                       | n.d.                        | n.d.  | n.d.       | n.d.   |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag<sup>a</sup></b>              |                             |       |            |        |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |      |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</b>                                                                                                                                                                                                                                      |      |      |      |      |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p><sup>a</sup> Subgruppenkriterien für diesen Endpunkt nicht erfüllt</p> <p>weitere Abkürzungen: FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term</p> |      |      |      |      |

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4“ wurden weitere Subgruppenanalysen a priori geplant und durchgeführt. Diese sind der Übersichtlichkeit halber in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Für alle anderen Endpunkte wurden diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt.

Tabelle 4 -68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Studienendpunkt

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Inhalation<br>von<br>Antibiotika <sup>a</sup> | Einnahme<br>von Dornase<br>alpha <sup>a</sup> | Inhalation von<br>Bronchodilatoren <sup>a</sup> | Inhalation von<br>hypertoner<br>Kochsalzlösung <sup>a</sup> | Inhalation von<br>Corticosteroiden <sup>a</sup> | Einnahme von<br>Azithromycin <sup>a</sup> | Infektion mit<br><i>Pseudomonas<br/>aeruginosa</i> <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                                 |
| VX17-445-<br>103                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ●                                             | ●                                             | ●                                               | ●                                                           | ●                                               | ●                                         | ●                                                               |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p><sup>a</sup> jeweils vor Studienbeginn</p> <p><sup>b</sup> während der letzten zwei Jahre vor Screening</p> <p>Abkürzung: FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent</p> |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                                 |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX17-445-103 und für die Effektmodifikatoren Baseline FEV<sub>1</sub>%, Alter, Geschlecht und Region

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                      | Baseline<br>FEV <sub>1</sub> % | Alter          | Geschlecht     | Region  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|---------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                                                |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,091                        | <b>p=0,025</b> | p=0,100        | p=0,348 |
| <b>Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                          |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | NA                             | NA             | NA             | NA      |
| <b>Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4</b>                                                                                       |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,298                        | p=0,132        | p=0,421        | p=0,321 |
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4</b>                                                     |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,652                        | p=0,594        | p=0,323        | p=0,393 |
| <b>Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 (absolute Änderung)</b>                     |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,357                        | p=0,309        | <b>p=0,038</b> | p=0,358 |
| <b>Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 (Responderanalyse)</b>                      |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,929                        | p=0,490        | p=0,293        | p=0,336 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (körperliches Wohlbefinden)</b> |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,474                        | p=0,278        | <b>p=0,033</b> | p=0,468 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Rollenfunktion)</b>            |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,140                        | p=0,342        | p=0,818        | p=0,183 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Vitalität)</b>                 |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,625                        | p=0,660        | p=0,365        | p=0,224 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Gefühlslage)</b>               |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,840                        | p=0,539        | p=0,585        | p=0,813 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (soziale Einschränkungen)</b>   |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,942                        | p=0,710        | p=0,380        | p=0,102 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Körperbild)</b>                |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,157                        | p=0,306        | p=0,436        | p=0,129 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Essstörungen)</b>              |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,383                        | p=0,489        | <b>p=0,019</b> | p=0,944 |
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Therapiebelastung)</b>         |                                |                |                |         |
| VX17-445-103                                                                                                                            | p=0,573                        | p=0,333        | p=0,503        | p=0,667 |

|                                                                                                                                                                                                                       |         |         |         |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4</b><br><b>Wochen (subjektive Gesundheitseinschätzung)</b>                                                     |         |         |         |         |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                          | p=0,640 | p=0,534 | p=0,654 | p=0,688 |
| <b>Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (Gewichtsprobleme)</b>                                                                                            |         |         |         |         |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                          | p=0,206 | p=0,519 | p=0,202 | p=0,247 |
| <b>Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 (gastrointestinale Symptome)</b>                                                                                  |         |         |         |         |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                          | p=0,242 | p=0,654 | p=0,584 | p=0,349 |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4</b>                                                                                                                     |         |         |         |         |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                          | p=0,509 | p=0,798 | p=0,917 | p=0,375 |
| Quelle: Zusatzanalysen<br>Abkürzungen: FEV <sub>1</sub> % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term |         |         |         |         |

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4“ wurden weitere Subgruppenanalysen a priori geplant und durchgeführt. Die entsprechenden p-Werte der Interaktionstests sind der Übersichtlichkeit halber in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Für alle anderen Endpunkte wurden diese Subgruppenanalysen - wie oben beschrieben - nicht durchgeführt

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den primären Studienendpunkt für Studie VX17-445-103 und für die übrigen a priori geplanten Effektmodifikatoren

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                          | Inhalation<br>von<br>Antibiotika <sup>a</sup> | Einnahme<br>von Dornase<br>alpha <sup>a</sup> | Inhalation von<br>Bronchodilatoren <sup>a</sup> | Inhalation von<br>hypertoner<br>Kochsalzlösung <sup>a</sup> | Inhalation von<br>Corticosteroiden <sup>a</sup> | Einnahme von<br>Azithromycin <sup>a</sup> | Infektion mit<br>Pseudomonas<br>aeruginosa <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4</b>                                                    |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                         |
| VX17-445-103                                                                                                                                | p=0,626                                       | NA                                            | NA                                              | p=0,393                                                     | p=0,388                                         | p=0,946                                   | p=0,403                                                 |
| Quelle: Tabelle 2.2.1.1 in den Zusatzanalysen                                                                                               |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                         |
| <sup>a</sup> jeweils vor Studienbeginn                                                                                                      |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                         |
| <sup>b</sup> während der letzten zwei Jahre vor Screening                                                                                   |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                         |
| Abkürzung: FEV <sub>1</sub> % = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, NA = nicht berechenbar |                                               |                                               |                                                 |                                                             |                                                 |                                           |                                                         |

*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.*

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen pro Endpunkt dargestellt. Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da es sich ausschließlich um Ergebnisse einer einzelnen RCT handelt.



#### 4.3.1.3.17.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen – RCT

Für den Faktor Alter liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,025). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität: absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4; Subgruppen: Alter – aus RCT

| Studie       | Deskriptive Analyse |                               |         |                               |                                                                                        | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                                                       |
|--------------|---------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | Baseline            |                               | Woche 4 |                               | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD<br>[%] | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4<br><br>Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
|              | N                   | Mittelwert<br>± SD<br><br>[%] | N       | Mittelwert<br>± SD<br><br>[%] |                                                                                        |                                                                                                    |
| < 18 Jahre   |                     |                               |         |                               |                                                                                        |                                                                                                    |
| VX17-445-103 |                     |                               |         |                               |                                                                                        | 14,67                                                                                              |
| IVA/TEZ/ELX  | 16                  | 68,25±16,93                   | 15      | 82,15±13,74                   | 12,04±8,71                                                                             | [8,98; 20,36]                                                                                      |
| TEZ/IVA      | 14                  | 65,02±15,53                   | 11      | 65,51±17,35                   | -0,17±4,08                                                                             | p<0,001                                                                                            |
| ≥ 18 Jahre   |                     |                               |         |                               |                                                                                        |                                                                                                    |
| VX17-445-103 |                     |                               |         |                               |                                                                                        | 8,37                                                                                               |
| IVA/TEZ/ELX  | 39                  | 58,88±14,13                   | 38      | 68,36±14,58                   | 8,94±7,45                                                                              | [5,55; 11,18]                                                                                      |
| TEZ/IVA      | 38                  | 58,39±13,69                   | 38      | 59,28±14,78                   | 0,89±4,20                                                                              | p<0,001                                                                                            |

Quelle: Tabelle 2.2.1.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Bei den jüngeren Patienten ist der adjustierte Effekt um ca. 6 % höher als bei den älteren Patienten. Der Effekt ist in beiden Altersgruppen statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001). Die Effekte zu diesem Endpunkt werden als gleichgerichtet interpretiert, da beide statistisch signifikant sind und lediglich ein numerischer Unterschied ohne qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen vorliegt.

**4.3.1.3.17.2 Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) über 24 Wochen – RCT**

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

**4.3.1.3.17.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 – RCT**

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

**4.3.1.3.17.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – RCT**

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

**4.3.1.3.17.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen – RCT**

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

#### **4.3.1.3.17.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse – RCT**

Für den Faktor Geschlecht liegt für die absolute Änderung der Punktzahl ein Beleg für Effektmodifikation vor ( $p=0,038$ ). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atemwegssystem“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                    |         |                    |                                                                                 | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                    | Woche 4 |                    | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD | Mittlere Änderung zu Woche 4                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert<br>± SD | N       | Mittelwert<br>± SD |                                                                                 | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX – TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
|                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |
| männlich                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 10,41                                                    |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 24                  | 75,69±13,01        | 24      | 85,07±7,98         | 9,38±10,67                                                                      | [3,21; 17,60]                                            |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 24                  | 70,49±18,42        | 24      | 69,44±20,58        | -1,04±13,53                                                                     | p=0,006                                                  |
| weiblich                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                    |         |                    |                                                                                 | 22,43                                                    |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 31                  | 66,58±17,43        | 31      | 87,58±9,91         | 21,00±17,31                                                                     | [14,33; 30,53]                                           |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 28                  | 74,40±17,54        | 28      | 72,82±18,85        | -1,59±13,17                                                                     | p<0,001                                                  |
| Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                        |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.                                                        |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                          |

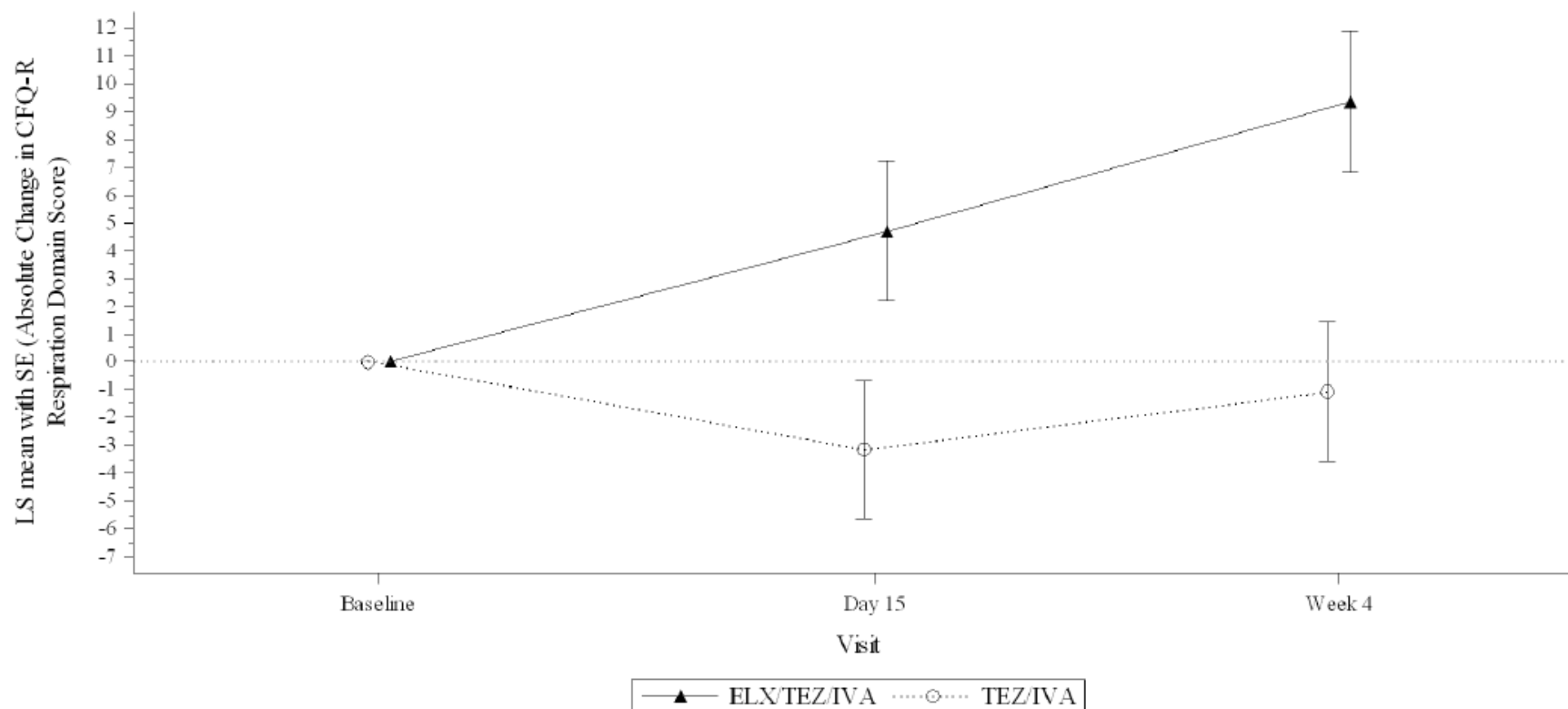


Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich

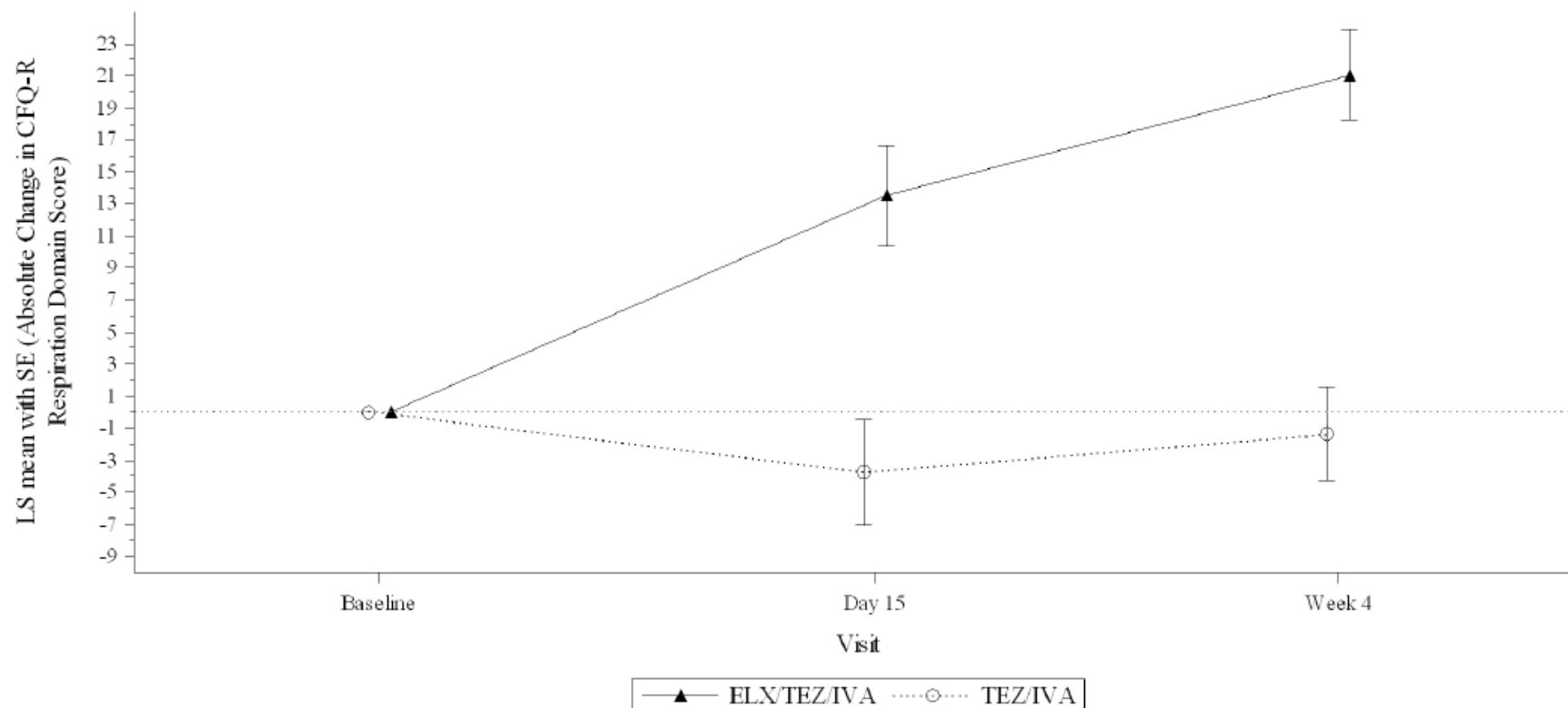


Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich

Bei den Frauen ist der adjustierte Effekt mit 22,4 Punkten ca. doppelt so hoch wie bei den Männern (10,4). Der Effekt ist in beiden Altersgruppen statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,006$ ).

Es fallen jedoch bei dieser Subgruppenbetrachtung nach dem Faktor Geschlecht deutlichere Imbalancen pro Geschlecht zwischen den Behandlungsarmen auf. Diese sind für die weiblichen Patienten besonders stark ausgeprägt – und in der Richtung des Unterschieds auch diametral zu dem Stratum der Männer (unter IVA/TEZ/ELX weisen die Frauen bei Baseline deutlich die schlechteste Lebensqualität bezüglich der Domäne Atmungssystem auf, bei den Männern die höchste). Während sich die Lebensqualität der Patienten unter TEZ/IVA nur irrelevant über die Behandlungsdauer ändert, erreichen sowohl Frauen als auch Männer am Ende der Behandlungsperiode von 4 Wochen sehr gut vergleichbare Absolutwerte der Lebensqualitäts-Scores in dieser Domäne. Somit ergibt sich die unterschiedliche Effektstärke mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht aufgrund eines unterschiedlichen „Ansprechens“, sondern erklärt sich eher als durch ein Phänomen das als „regression to the mean“ bekannt ist und hier durch die zufälligen Unterschiede zu Baseline verursacht wird. Daher wird der gefundene Interaktionseffekt nicht im Sinne einer qualitativen Interaktion interpretiert, sondern es werden die Effekte als gleichgerichtet eingeschätzt.

#### **4.3.1.3.17.7 Subgruppenanalysen: Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT**

Für den Faktor Geschlecht liegt jeweils für die Domänen „körperliches Wohlbefinden“ und „Essstörungen“ ein Beleg für Effektmodifikation vor ( $p=0,033$  bzw.  $p=0,019$ ).

Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.



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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

| Studie       | Deskriptive Analyse |             |                    |                                                             |                                                                                 | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                          |                                 |
|--------------|---------------------|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|              | Baseline            |             | Woche 4            |                                                             | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4                                       | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4 |
| N            | Mittelwert<br>± SD  | N           | Mittelwert<br>± SD | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |                                                                                 | Hedges' g Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |                                 |
| männlich     |                     |             |                    |                                                             |                                                                                 |                                                                       |                                 |
| VX17-445-103 |                     |             |                    |                                                             |                                                                                 |                                                                       |                                 |
| IVA/TEZ/ELX  | 24                  | 78,71±21,04 | 24                 | 83,68±20,88                                                 | 4,97±6,97                                                                       | 4,49<br>[0,45; 8,54]                                                  | 0,64<br>[0,05; 1,22]            |
| TEZ/IVA      | 24                  | 78,24±25,19 | 24                 | 78,41±28,07                                                 | 0,17±7,42                                                                       | p=0,030                                                               | p=0,034                         |
| weiblich     |                     |             |                    |                                                             |                                                                                 |                                                                       |                                 |
| VX17-445-103 |                     |             |                    |                                                             |                                                                                 |                                                                       |                                 |
| IVA/TEZ/ELX  | 31                  | 72,40±26,13 | 31                 | 85,98±15,61                                                 | 13,58±18,56                                                                     | 17,16<br>[8,31; 26,00]                                                | 1,00<br>[0,45; 1,55]            |
| TEZ/IVA      | 28                  | 74,65±24,22 | 28                 | 71,03±24,84                                                 | -3,62±14,14                                                                     | p<0,001                                                               | p<0,001                         |

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

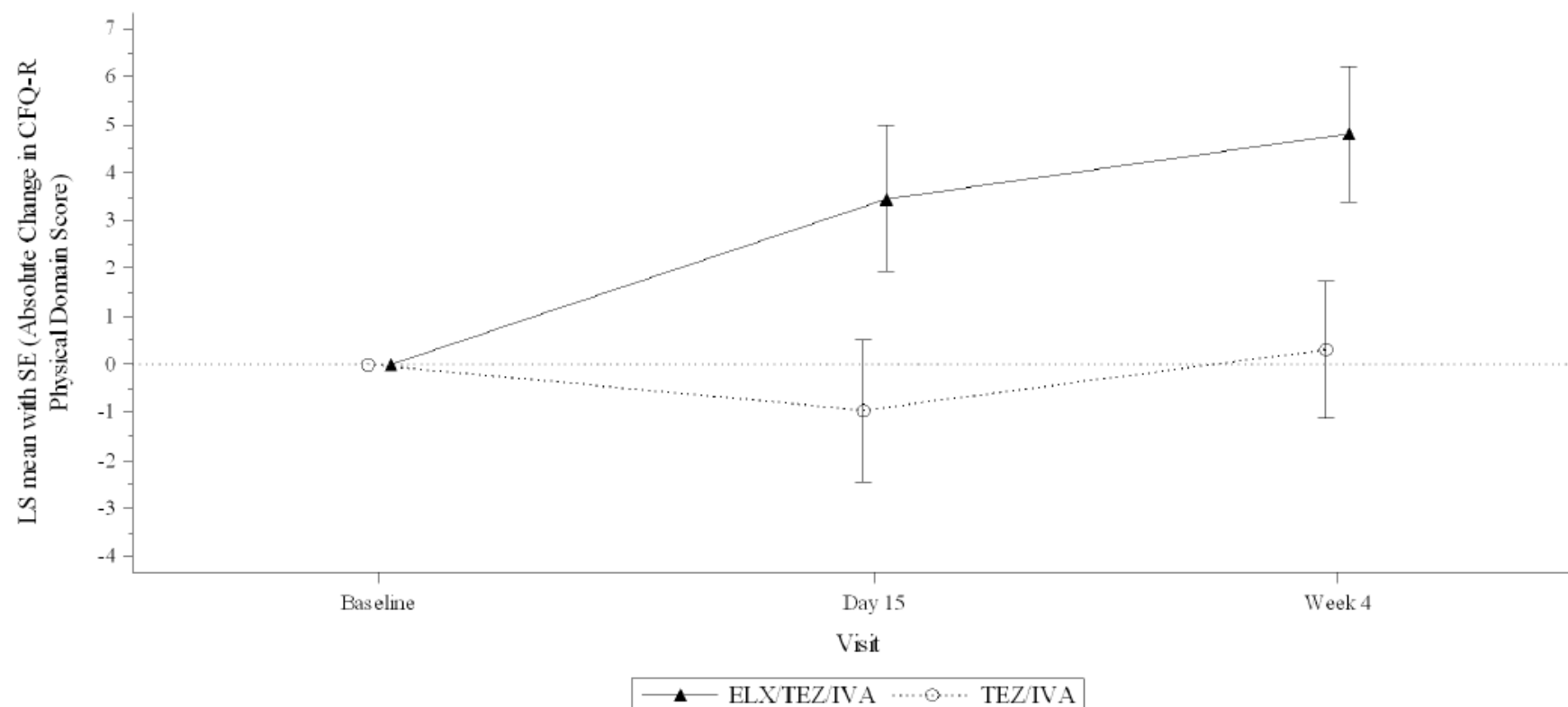


Abbildung 16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich

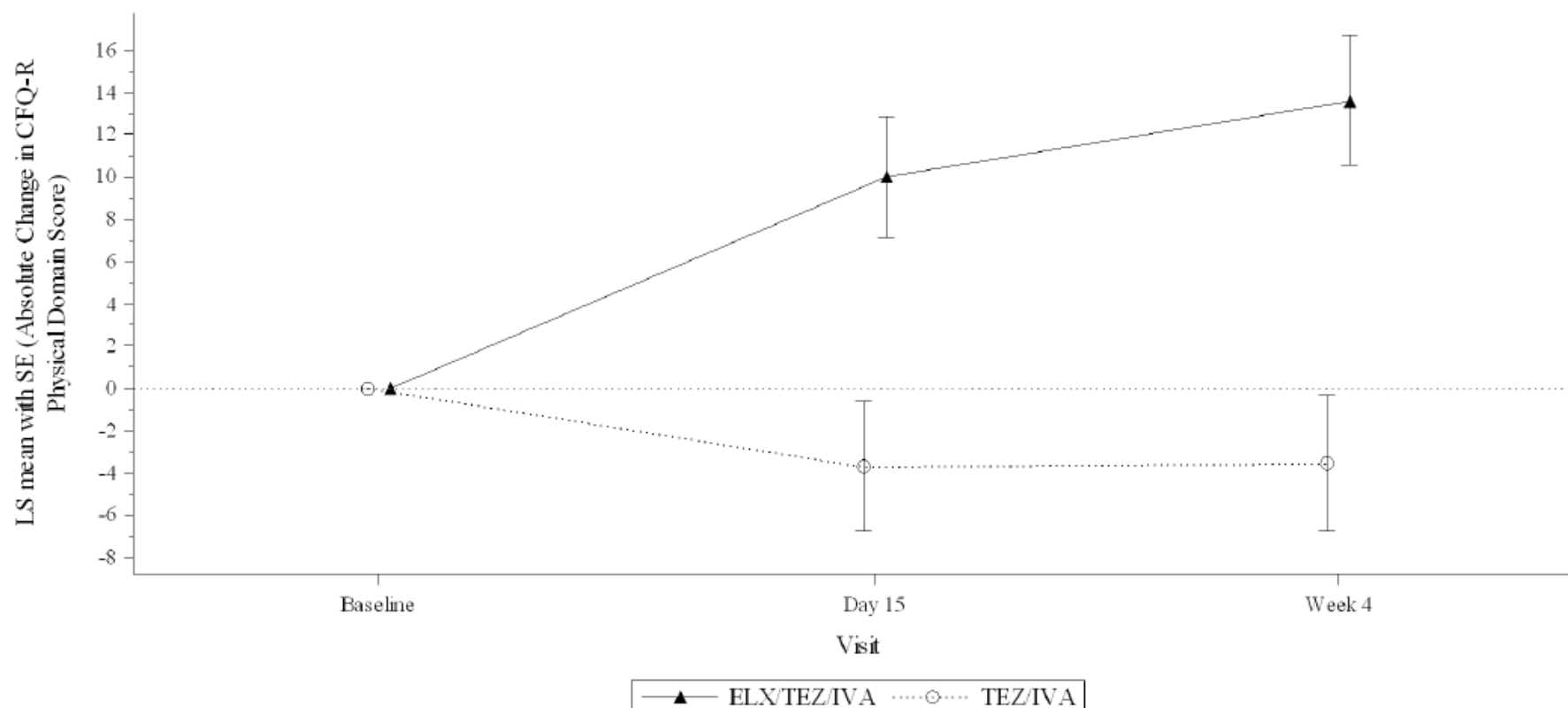


Abbildung 17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf;  
Subgruppe: Geschlecht = weiblich

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Essstörungen“ zu Woche 4; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Deskriptive Analyse |                    |         |                    |                                                                                 | Adjustierte Analyse:<br>MMRM                                |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | Baseline            |                    | Woche 4 |                    | Mittlere Änderung<br>zwischen<br>Baseline<br>und Woche 4<br><br>Mittelwert ± SD | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4                             | Mittlere Änderung zu<br>Woche 4                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | N                   | Mittelwert<br>± SD | N       | Mittelwert<br>± SD |                                                                                 | Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Hedges' g Differenz<br>IVA/TEZ/ELX –<br>TEZ/IVA<br>[95%-KI]<br>p-Wert |
| männlich                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 24                  | 93,98±13,10        | 24      | 94,91±11,80        | 0,93±4,45                                                                       | -1,81<br>[-5,54; 1,93]                                      | -0,28<br>[-0,85; 0,30]                                                |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 24                  | 91,67±17,10        | 24      | 94,44±13,11        | 2,78±8,19                                                                       | p=0,335                                                     | p=0,337                                                               |
| weiblich                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| VX17-445-103                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                           | 31                  | 85,30±23,20        | 31      | 95,70±11,36        | 10,39±20,39                                                                     | 13,20<br>[3,91; 22,50]                                      | 0,73<br>[0,20; 1,26]                                                  |
| TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                               | 28                  | 88,49±16,70        | 28      | 85,71±19,33        | -2,78±16,18                                                                     | p=0,006                                                     | p=0,008                                                               |
| Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen                                                                                                                                                                                                        |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |
| MMRM: adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV <sub>1</sub> %; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.                                                        |                     |                    |         |                    |                                                                                 |                                                             |                                                                       |

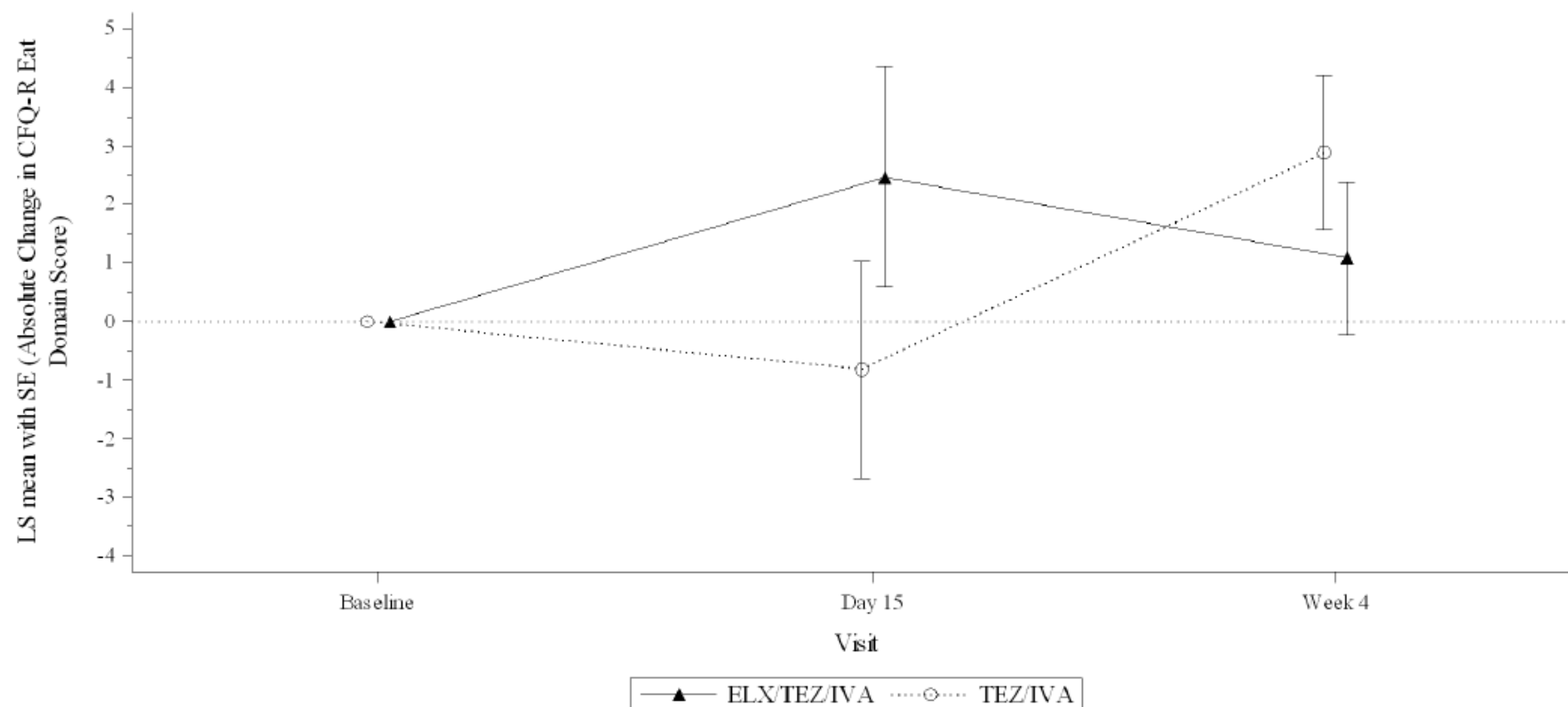


Abbildung 18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich

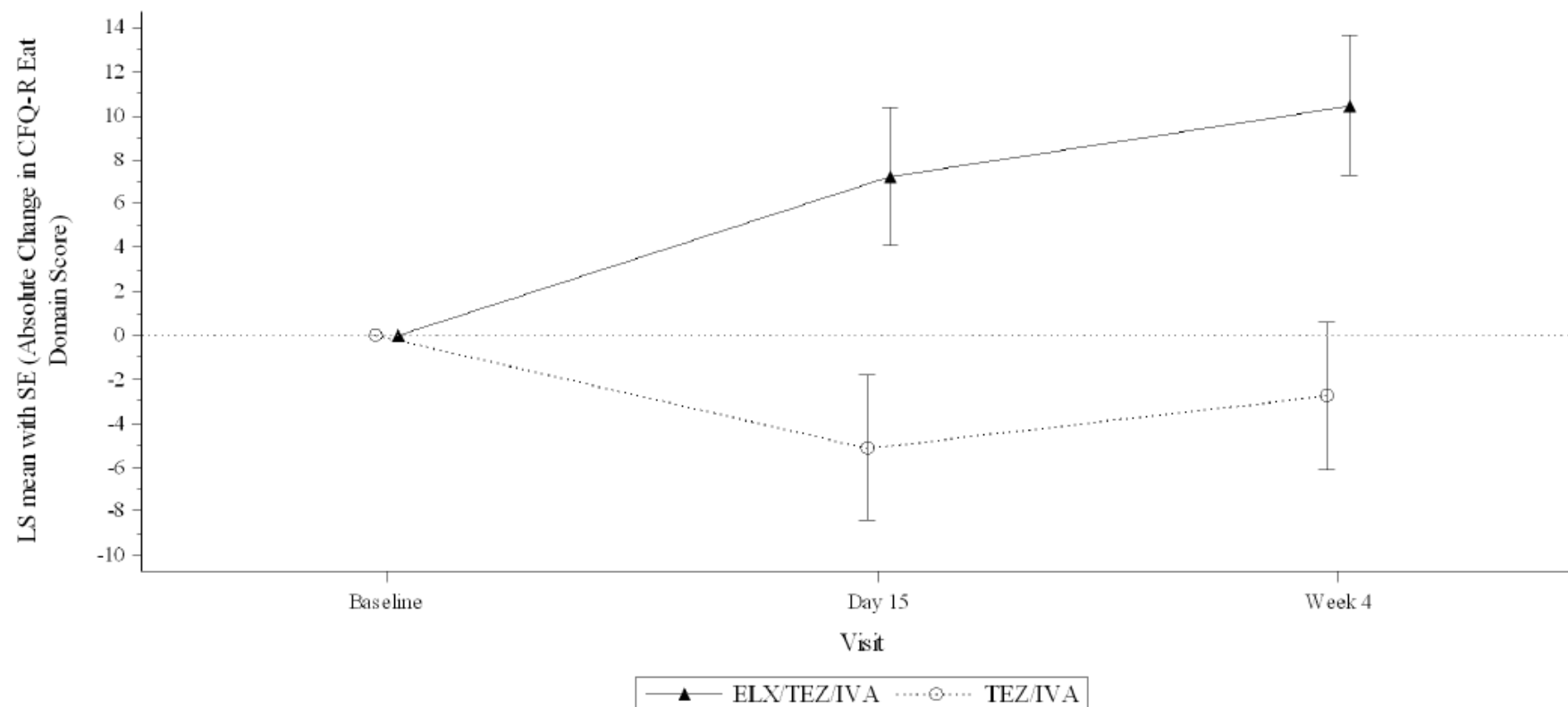


Abbildung 19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Esstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich

**Domäne: körperliches Wohlbefinden****Geschlecht:**

Bei den Frauen ist der adjustierte Effekt mit 17 Punkten um ca. 13 Punkte höher als bei den Männern. Die beobachteten Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX in beiden Subgruppen (Hedges' g:  $p < 0,001$  bzw. 0,034). Hier scheint es bei Frauen eine in der Selbsteinschätzung deutlichere Verbesserung zu geben, als bei Männern.

**Domäne: Essstörungen****Geschlecht:**

Bei den Frauen liegt ein statistisch signifikanter Effekt von ca. 13 Punkten zwischen den beiden Therapiearmen zugunsten von IVA/TEZ/ELX vor (Hedges' g:  $p = 0,008$ ), bei den Männern hingegen steigen die Werte im TEZ/IVA-Arm um ca. 2 Punkte stärker an als unter IVA/TEZ/ELX. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Hedges' g:  $p = 0,337$ ). Hierbei fällt auf, dass die Lebensqualität bei den Männern zu Baseline schon deutlich höher liegt, als bei den Frauen. Möglicherweise liegt auch hier zwischen den Geschlechtern eine unterschiedliche Wahrnehmung vor. Aufgrund des hohen Ausgangs-Scores bei Männern ist eine weitere Verbesserung kaum möglich („Ceiling-Effekt“).

**4.3.1.3.17.8 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 24 – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT**

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

**4.3.1.3.17.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.11 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.12 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.13 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT**



Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.14 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.17.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose – RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**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).*

Tabelle 4-75: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

| Studie       | verfügbare Quellen |                  |               |                |
|--------------|--------------------|------------------|---------------|----------------|
|              | Studienberichte    | Registereinträge | Publikationen | Zusatzanalysen |
| VX17-445-103 | (40)               | (38, 39)         | (41)          | s. Anhang 4-G  |

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

#### 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 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|--------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| -      | -            | -                                            | -          | -          | -          |

##### 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 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -              | -      | -            | -                           | -                           | -                           |

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 4-78: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
| -      | -                   |

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 &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| -      | -                                     | -                           | -                                   | -                                     | -                       | -                             |

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 4-80: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -      | -                                                                                                      |

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 4.3.1.3.17.*

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 nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-81: 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 |                                       |                         |
| -      | -                                  | -                                                                                                | -           | -                    | -                                     | -                       |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

#### 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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|--------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| -      | -            | -                                     | -          | -          | -          |

#### 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 4-83: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
| -      | -                   |

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 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| -      | -                              | -                                      | -                                        | -                          |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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 relevant.

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 4.3.1.3.17.**

Nicht relevant.

#### 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

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-85: 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                                                                 |
|--------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-105 | nein                       | ja                | laufend                                        | 96 Wochen Behandlung | IVA/TEZ/ELX 150 mg/100 mg/200 mg, oral qd (morgens) plus IVA 150 mg (abends) |

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, qd = einmal täglich

Die Angaben in Tabelle 4-85 entsprechen dem Stand per 09.07.2020.

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Studie VX17-445-105 ist die einzige Vertex bekannte nicht-randomisierte Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet, die eine längere Behandlung als 4 Wochen mit IVA/TEZ/ELX untersucht. Es kann darüber hinaus weltweit keine vergleichbare Studie geben, da sich die Relevanz der Darstellung der Studie VX17-445-105 im Rahmen der Nutzenbewertung unmittelbar daraus ergibt, dass in ihr die Patienten der Studie VX17-445-103 eine verlängerte Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (+ Ivacaftor) erhalten und daher zusätzliche Evidenz für die Patienten der Zulassungsstudie vorliegt.

#### 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 Vertex bekannt ist, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine weitere relevante Studie mit über 4 Wochen hinaus verlängerter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (+ Ivacaftor) geben kann, die die Patienten der Zulassungsstudie weiter untersucht und die bereits Ergebnisse vorweisen kann.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-86: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| VX17-445-105                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja, Interimsanalyse 2 (44)        | ja (45)                                          | nein                                                            |
| <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 4.3.1.4 (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> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

#### **4.3.2.3.2 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.**

Tabelle 4-87: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

| Studie       | Studiendesign                                      | Population                                                                                                                                                                                                                                               | Interventionen<br>(Zahl der Patienten)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studiendauer/<br>Datenschnitte                                                                                                                               | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                       | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-105 | Einarmige, multizentrische Phase-3 Rollover Studie | CF-Patienten ab 12 Jahren, die F508del homozygot oder heterozygot im CFTR-Gen sind und die an einer der im Protokoll definierten Vorgängerstudien (Phase 3 Studien des VX-445 Programms inkl. VX17-445-102 oder VX17-445-103) des pU teilgenommen hatten | <u>Patienten insgesamt (FAS):</u><br>Placebo oder TEZ/IVA→IVA/TEZ/ELX: n=255<br>IVA/TEZ/ELX→IVA/TEZ/ELX: n=251<br><br><u>Patienten aus der Studie VX17-445-103 (FAS):</u><br>Interimsanalyse 2: TEZ/IVA→IVA/TEZ/ELX: n=52<br>IVA/TEZ/ELX→IVA/TEZ/ELX: n=55<br><br>(Erläuterungen zu den Gruppen siehe Fußnote) | Behandlungsdauer: 96 Wochen<br>Safety Follow-Up: 28 Tage<br>Datenbankschluss Interimsanalyse 1: 10.07.2019<br>Datenbankschluss Interimsanalyse 2: 31.10.2019 | weltweite Studiendurchführung<br>Studienbeginn: 09.10.2018 | absolute Änderung des FEV <sub>1</sub> %,<br>Anzahl der pulmonalen Exazerbationen,<br>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation,<br>absolute Änderung des Schweißchlorids,<br>absolute Änderung der Domänen des CFQ-R,<br>absolute Änderung des BMI,<br>absolute Änderung des BMI z-Score,<br>absolute Änderung des Körpergewichts,<br>absolute Änderung des Schweißchlorids,<br>unerwünschte Ereignisse |

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, FAS = Full Analysis Set, pU = pharmazeutischer Unternehmer, ELX = Elexacaftor, TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, BMI = Body Mass Index

Erläuterung zu den Gruppen: „Placebo oder TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“ bezeichnet die Patienten, die in der Vorgängerstudie entweder Placebo (Studie VX17-445-102) oder TEZ/IVA (Studie VX17-445-103) erhielten, und „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“ bezeichnet die Patienten, die in den Vorgängerstudien IVA/TEZ/ELX erhielten.

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                   | IVA/TEZ/ELX + BSC                                                                                                                                                                                                                                                        | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der<br>Run-in-Phase etc. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VX17-445-105                                                                                                                                             | <p>zwei Tabletten der Fixkombination<br/>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens)</p> <p>+</p> <p>zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden (abends)</p> <p>(zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)</p> | <p>Behandlungsdauer: 96 Wochen</p> <p>Safety-Follow-Up: 28 Tage</p>                                                   |
| Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX + BSC = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, qd = täglich, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                       |

Nahezu alle Patienten (> 99 %), die an einer der Vorgängerstudien VX17-445-102 oder VX17-445-103 teilgenommen hatten, wurden im Rahmen dieser Verlängerungsstudie weiterbehandelt und beobachtet. Die Patienten, die in der Studie VX17-445-103 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, werden in der Studie VX17-445-105 mit IVA/TEZ/ELX weiterbehandelt (Stratum „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“). Patienten, die zuvor auf TEZ/IVA-Behandlung waren, werden zu Beginn der Studie VX17-445-105 auf IVA/TEZ/ELX umgestellt und weiter damit behandelt („TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“). Die Patienten sind hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Baselinewerte sehr gut vergleichbar in den beiden Strata sowie nahezu identisch zum Gesamtkollektiv der Studie VX17-445-103. Eine entsprechende Darstellung der Patientencharakteristika und der Baselinewerte der Patienten in der Studie VX17-445-105 ist in Abschnitt 4.3.1 ausführlich dargestellt.

Hier werden die Ergebnisse der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Studie VX17-445-105 für eine Dauer von 24 bzw. 36 Wochen dargestellt. Diese Dauer ergibt sich aus der Verfügbarkeit der analysierten Endpunkte zu Woche 36 (nicht alle Endpunkte wurden nach Studienprotokoll zu Woche 36 erhoben). Mit der Verlängerungsstudie liegen damit Wirksamkeitsergebnisse über insgesamt 40 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX („IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“) bzw. für 36 Wochen für in dieser Studie erstmalig mit IVA/TEZ/ELX behandelte Patienten („TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“) vor.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwei Interimsanalysen der Verlängerungsstudie vor (IA1 und IA2). Zwischen den beiden Datenbankschlüssen lag lediglich ein Zeitraum von dreieinhalb Monaten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse (IA2) berichtet, da sie den größten Informationsgehalt bietet.

Die Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten werden in diesem Modul 4 B für die Subpopulation derjenigen Patienten dargestellt, die an der Vorgängerstudie VX17-445-103 teilgenommen haben. Für die Sicherheit/Verträglichkeit werden die Ergebnisse für das gesamte



Safety-Kollektiv der Studie VX17-445-105, d.h. gepoolt für beide Vorgängerstudien berichtet und interpretiert. Da die Studie noch laufend ist, liegen für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit auch längere Studiendauern als 24 bzw. 36 Wochen vor. Die mediane Expositionsdauer in der Studie VX17-445-105 beträgt für die IA2 36,5 Wochen mit einer Spannweite von 1,4 bis 55,4 Wochen.

Zum Zeitpunkt der IA2 fließen die Daten von über 90 % der Patienten für die Auswertung zu Woche 24 bzw. 36 ein. Außerdem werden die Häufigkeiten für das Auftreten pulmonaler Exazerbationen über den gesamten Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt des Datenschnitts der IA2 (31.10.2019) ausgezählt und hier dargestellt, womit auch für die pulmonalen Exazerbationen Zeiten für deutlich länger als 36 Wochen mit IVA/TEZ/ELX (weiter-) behandelte Patienten kumulativ in diese Analyse eingehen.

#### 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 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Endpunkt                                                                                                                                              | untersucht in<br>Studie VX17-445-105 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 36 der Verlängerung                                                 | ja                                   |
| Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 36 der Verlängerung                                                                                          | ja                                   |
| Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 36 der Verlängerung                                                                                  | ja                                   |
| Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 der Verlängerung                                                        | ja                                   |
| Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation | ja                                   |
| Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24 der Verlängerung                                            | ja                                   |
| Mortalität bis Woche 24 der Verlängerung                                                                                                              | ja                                   |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung                                          | ja                                   |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 der Verlängerung                        | ja                                   |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung                          | ja                                   |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung, die zum Therapieabbruch geführt hatten  | ja                                   |

#### **4.3.2.3.1 Ergebnisse der Studie VX17-445-105 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 4-90: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX17-445-105 – weitere Untersuchungen

| Endpunkt                   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FEV <sub>1</sub> % absolut | <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> bzw. der <i>European Respiratory 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"> <li>▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <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"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (12). Die Normalisierung des FEV<sub>1</sub> erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (13) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (14). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von Baseline zu Woche 36 der Verlängerung dargestellt. Baseline ist hierbei als Tag 1 in der Vorgängerstudie definiert. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit TEZ/IVA und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-103 durchgeführt und dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Open Label Full Analysis Set (OL-FAS)</i> derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-103. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.</p> |

BMI bzw. BMI z-Score

Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten  $\leq 21$  Jahren (bei Screening der Vorgängerstudie) auch während der Studiendauer gemessen. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.

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

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

Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der *Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation* des *National Center for Health Statistics (NCHS)* berechnet:

[http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).

Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel:

$$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$$

X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)* online gestellten Tabelle (s.o.) zu entnehmen.

Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. Der z-Score wird nur für Patienten  $\leq 20$  Jahre bei Screening der Vorgängerstudie analysiert.

In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI und des BMI z-score von Baseline zu Woche 36 der Verlängerung dargestellt. Baseline ist hierbei als Tag 1 in der Vorgängerstudie definiert. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Alter ( $< 18$  vs.  $\geq 18$  Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit TEZ/IVA und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-103 durchgeführt und dargestellt.

Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Open Label Full Analysis Set (OL-FAS)* derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-103. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schweißchlorid-Konzentration | <p>Zu jedem Studienbesuch bis Woche 24 erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) 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 zu Woche 24 der Verlängerung dargestellt. Baseline ist hierbei als Tag 1 in der Vorgängerstudie definiert. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit TEZ/IVA und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-103 durchgeführt und dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Open Label Full Analysis Set (OL-FAS)</i> derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-103. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.</p> |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CFQ-R<br>Atemwegs-<br>domäne | <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 bis Woche 24 zu Woche 4, Woche 8 und Woche 24 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.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (<math>\geq 14</math> 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>Für diese Verlängerungsstudie werden die Ergebnisse der Domäne „Atemungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne von Baseline zu Woche 24 der Verlängerung dargestellt. Baseline ist hierbei als Tag 1 in der Vorgängerstudie definiert. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): adjustiert für Alter (<math>&lt; 18</math> vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening), Baseline FEV<sub>1</sub>%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit TEZ/IVA und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-103 durchgeführt und dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Open Label Full Analysis Set</i> (OL-FAS) derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-103. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.</p> |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38°C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10%</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung</li> </ul> <p>In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation</li> <li>• mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung</li> </ul> <p>dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf demn sog. <i>Cumulative TC Efficacy Set</i> derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-103, welches diejenigen eingeschlossenen Patienten umfasst, die während der Studie VX17-445-103 oder während der Studie VX17-445-105 mind. eine Dosis IVA/TEZ/ELX bekamen. Als Zeitraum wird die gesamte Dauer während der Medikationseinnahme von IVA/TEZ/ELX im Rahmen der Studien VX17-445-103 und/oder VX17-445-105 gezählt.</p> <p>Als Zeitraum für die Zählung wird für die Patienten des Stratum „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“ die gesamte Dauer von der ersten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Studie VX17-445-103 gezählt. Für die Patienten des Stratum „TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“ zählt die Zeit vom Beginn der Studie VX17-445-105 („105-Baseline“). Dadurch ist die Angabe der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen a priori zuungunsten von „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“ verzerrt, da der Bewertung ein um 4 Wochen längeres Beobachtungsintervall zugrunde liegt. Die Ergebnisse sind für beide Strata gepoolt dargestellt.</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und die Rate der Patienten mit Exazerbation angegeben. Des Weiteren wird für die Operationalisierung jedweder pulmonaler Exazerbation die Ereignisrate/Jahr (inkl. 95-Konfidenzintervall) sowie Kaplan-Meier Schätzer (inkl. 95-Konfidenzintervall) für die Zeit bis zum ersten Auftreten nach 24 und nach 48 Wochen dargestellt.</p> <p>Die Ereignisrate/Jahr (inkl. 95-Konfidenzintervall) wird mittels eines negativen Binomialmodells geschätzt; mit dem Faktor Behandlung als festem Effekt und mit Alter (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening der Vorgängerstudie), Baseline FEV<sub>1</sub>% der Vorgängerstudie als unabhängigen Variablen im Modell und dem Logarithmus der Behandlungsdauer als offset-Variable.</p> |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sicherheit/Verträglichkeit | <p>Analog den Operationalisierungen der Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX17-445-103 werden die Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle im Studienverlauf</li> <li>• unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf</li> <li>• unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 im Studienverlauf</li> <li>• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf</li> <li>• unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf, die zum Therapieabbruch geführt hatten</li> </ul> <p>Es werden jeweils die Anzahl und die Rate der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem <i>Open Label Safety Set</i> (OLS), welches alle Patienten (gepoolt aus beiden Vorgängerstudien) umfasst, die in die Verlängerungsstudie eingeschlossen wurden und mind. eine Dosierung von IVA/TEZ/ELX erhalten haben.</p> |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei der Studie VX17-445-105 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. Es ist jedoch hervorzuheben, dass das Design der Studie den Vorteil bietet, im Längsschnitt sowohl den verlängerten Therapieeffekt von IVA/TEZ/ELX darzustellen (für die Patienten, die bereits in der Vorgängerstudie VX17-445-103 IVA/TEZ/ELX als randomisierte Therapie erhielten) als auch in dem Kollektiv, das in dieser Verlängerungsstudie erstmalig auf IVA/TEZ/ELX eingestellt und dann für 24 bzw. 36 Wochen (je nach ausgewertetem Endpunkt) damit behandelt wird. Damit ist es u.a. möglich, den unadjustierten Behandlungseffekt im Sinne einer Replikation des Effekts der randomisierten Zulassungsstudie zu beurteilen.

*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.*

Tabelle 4-91: Ergebnisse für relevante Wirksamkeits-Endpunkte der Studie VX17-445-105 zu Woche 24 bzw. 36 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX17-445-103

| <b>Studie VX17-445-105 - Interimsanalyse 2</b><br><br><b>Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX17-445-103</b>                                                              | <b>Veränderung zu Woche 24 bzw. 36 der Verlängerungsphase<sup>a</sup> gegenüber Baseline<sup>b</sup></b><br><b>N</b><br><b>MW [95%-KI] bzw.</b><br><b>Anzahl Patienten mit Ereignis (%)</b> |                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunkt</b>                                                                                                                                                                               | <b>Stratum</b><br><b>TEZ/IVA →</b><br><b>IVA/TEZ/ELX</b><br><b>N=52</b>                                                                                                                     | <b>Stratum</b><br><b>IVA/TEZ/ELX →</b><br><b>IVA/TEZ/ELX</b><br><b>N=55</b> |
| FEV <sub>1</sub> % absolut, mittlere Änderung<br>[36 Wochen Verlängerung]                                                                                                                     | n=49<br>12,8 [10,1 ; 15,4]                                                                                                                                                                  | n=51<br>11,9 [9,3 ; 14,5]                                                   |
| BMI, mittlere Änderung [kg/m <sup>2</sup> ]<br>[36 Wochen Verlängerung]                                                                                                                       | n=51<br>1,18 [0,82 ; 1,54]                                                                                                                                                                  | n=53<br>1,30 [0,95 ; 1,65]                                                  |
| BMI z-Score (nur Patienten ≤ 20 Jahre), mittlere Änderung<br>[36 Wochen Verlängerung]                                                                                                         | n=16<br>0,32 [0,11 ; 0,53]                                                                                                                                                                  | n=15<br>0,30 [0,09 ; 0,52]                                                  |
| Schweißchlorid-Konzentration, mittlere Änderung<br>[24 Wochen Verlängerung]                                                                                                                   | n=48<br>-49,4 [-54,3 ; -44,5]                                                                                                                                                               | n=50<br>-47,2 [-52,0 ; -42,5]                                               |
| CFQ-R „Atmungssystem“, mittlere Änderung<br>[24 Wochen Verlängerung]                                                                                                                          | n=51<br>13,8 [8,9 ; 18,8]                                                                                                                                                                   | n=54<br>14,3 [9,5 ; 19,2]                                                   |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation <sup>c</sup><br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI]<br><br>Kaplan-Meier Schätzer Woche 24 [95%-KI]<br>Kaplan-Meier Schätzer Woche 48 [95%-KI] | n=107<br>27 (25,2)<br>0,30 [0,20; 0,45]<br><br>0,85 [0,77; 0,91]<br>0,74 [0,65; 0,82]                                                                                                       |                                                                             |
| Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe <sup>c</sup><br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI]                                                      | n=107<br>7 (6,5)<br>0,06 [NA; NA]                                                                                                                                                           |                                                                             |
| Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation <sup>c</sup><br>Ereignisrate/Jahr [95%-KI]                                                                    | n=107<br>7 (6,5)<br>0,06 [NA; NA]                                                                                                                                                           |                                                                             |

Quelle: Studienbericht der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105

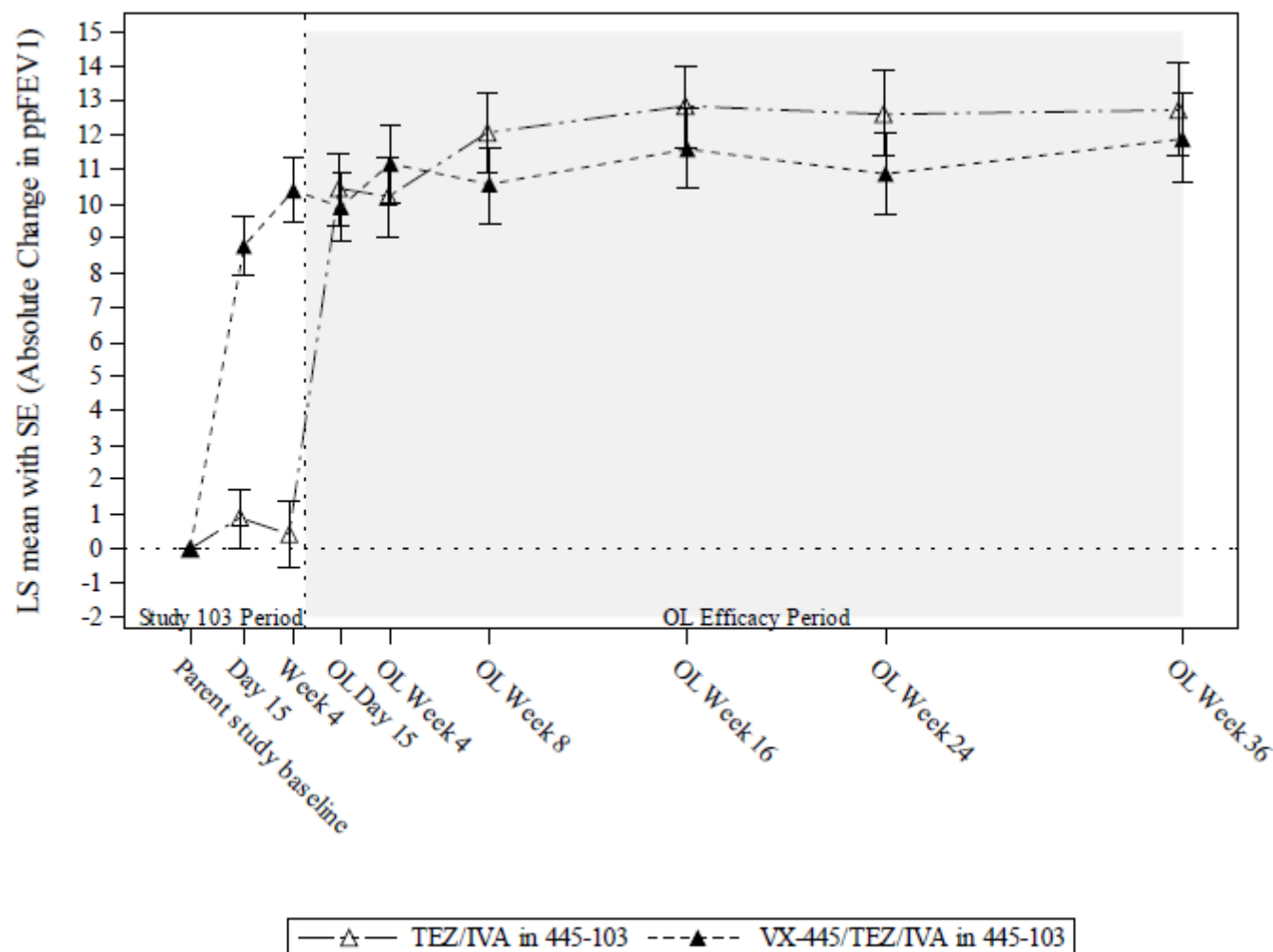
Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, N = Anzahl, MW = Mittelwert, FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar bzw. nicht berechnet

<sup>a</sup> entspricht je nach Endpunkt 28 bzw. 40 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX für Patienten, die IVA/TEZ/ELX in der Studie VX17-445-103 bekommen hatten (IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX) und 24 bzw. 36 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX für die Patienten, die im TEZ/IVA-Arm der Studie VX17-445-103 waren (TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX).

<sup>b</sup> Baseline entspricht Baseline der Studie VX17-445-103.

<sup>c</sup> Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA2 erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX berücksichtigt und zwar: in den Studien VX17-445-103 und VX17-445-105 für Patienten im Stratum „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“) bzw. nur die Behandlungsdauer in der Studie VX17-445-105 für Patienten im Stratum „TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“. Diese Dauer akkumuliert stellt die „time at risk“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.

Bezüglich der mittleren Änderungen des FEV<sub>1</sub>% zeigt sich für diejenigen Patienten, die „neu“ auf IVA/TEZ/ELX gewechselt haben („TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX Patienten“), dass sie sich nach 36 Wochen im Mittel um etwas mehr verbessern (als sich die Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm der Studie VX17-445-103 nach 4 Wochen verbessert hatten (mittlere Änderung: 9,82 ± 7,87). Die Patienten, die IVA/TEZ/ELX bereits in der Studie VX17-445-103 bekommen hatten („IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX Patienten“), bleiben weitgehend stabil auf dem Niveau zu Ende der Studie VX17-445-103, es ist noch eine weitere Erhöhung des FEV<sub>1</sub>% um ca. 2 Prozentpunkte zu beobachten (d.h. auch nach 40 Wochen Behandlung bleibt der Effekt erhalten). Abbildung 20 zeigt den Verlauf des FEV<sub>1</sub>% über die gesamte Studiendauer.

Abbildung 20: Verlauf der absoluten Veränderung des FEV<sub>1</sub>% im Studienverlauf

Bei den mittleren Änderungen des BMI ergibt sich ein sehr einheitliches Bild: Sowohl die Patienten in dem Stratum „TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“ als auch unter fortgesetzter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX im Stratum „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“ zeigen sich über 36 bzw. 40 Wochen noch einmal deutliche Zunahmen der BMI-Verbesserungen, die über 4 Wochen erreicht wurden (statt 0,52 werden jetzt 1,18 bzw. 1,30 erreicht), was einer weiteren relevanten Verbesserung der Ernährungssituation entspricht. Für den BMI z-Score, der für Studie VX17-445-103 nicht analysiert wurde, ist die Verbesserung über 36 bzw. 40 Wochen sehr gut vergleichbar mit den unter IVA/TEZ/ELX in Studie VX17-445-102 (AWG A) über 48 Wochen Behandlungsdauer erreichten Effekten. Abbildung 21 zeigt den Verlauf des BMI über die gesamte Studiendauer.

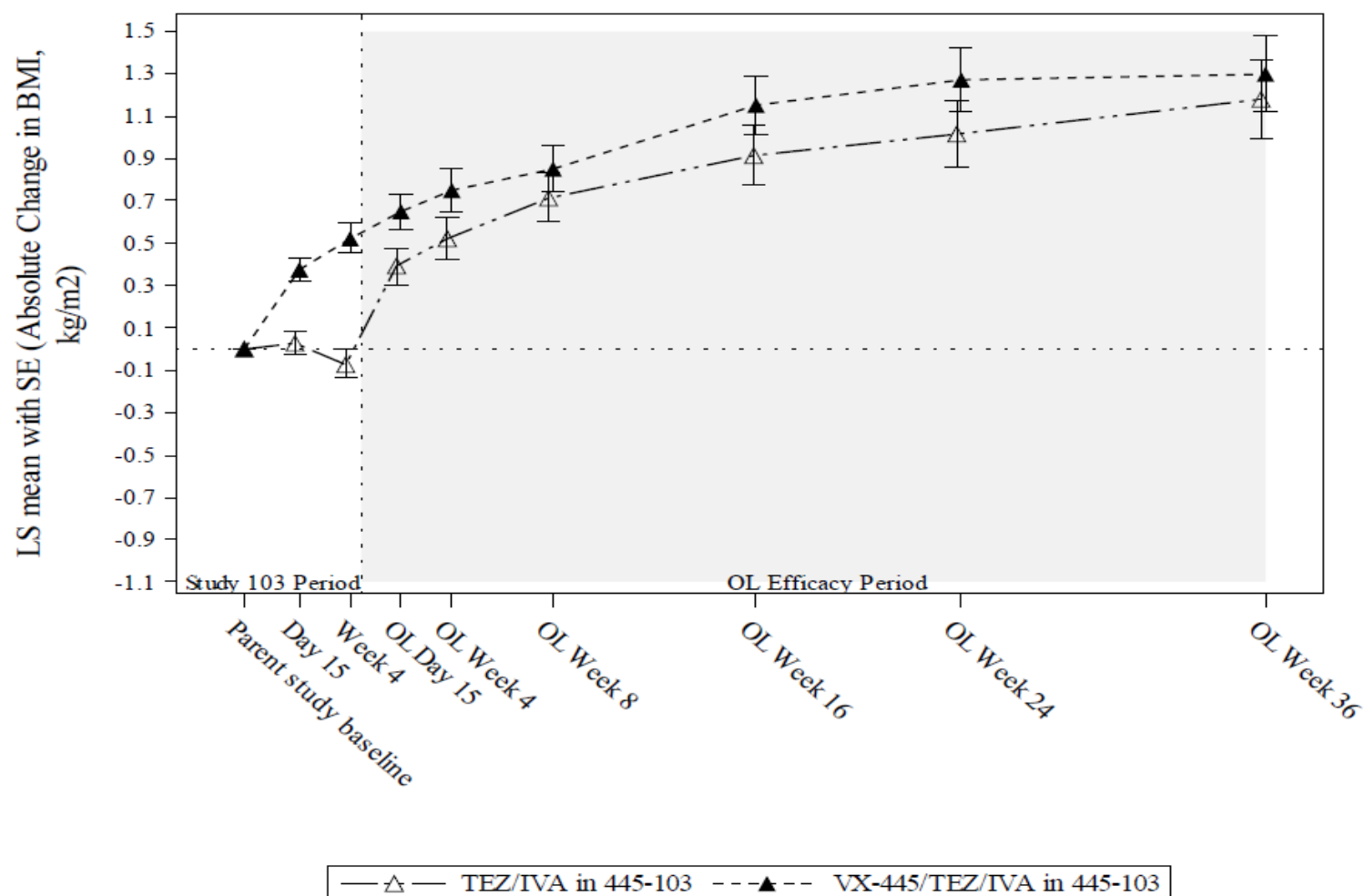


Abbildung 21: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI im Studienverlauf

Die Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration sind nach 24 bzw. 28 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ebenfalls noch etwas stärker ausgeprägt, als nach 4 Wochen Behandlung in Studie VX17-445-103 und zwischen den beiden Strata sehr gut vergleichbar, was für deren Reproduzierbarkeit spricht und primär für die Stabilität des Effektes von IVA/TEZ/ELX bezüglich der Senkung dieses kausal mit der CF-Erkrankung verbundenen Parameters.

In der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R werden nach 24 bzw. 28 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX ebenfalls unereinander in diesen zwei Strata sehr gut vergleichbare und damit reproduzierbare Behandlungseffekte zugunsten von IVA/TEZ/ELX erreicht, wie sie bereits nach 4 Wochen in Studie VX17-445-103 erreicht wurden. Auch diese initiale Verbesserung der Lebensqualität ist also für bis zu 28 Wochen Behandlungsdauer stabil. Abbildung 21 zeigt den Verlauf der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R über die gesamte Studiendauer.



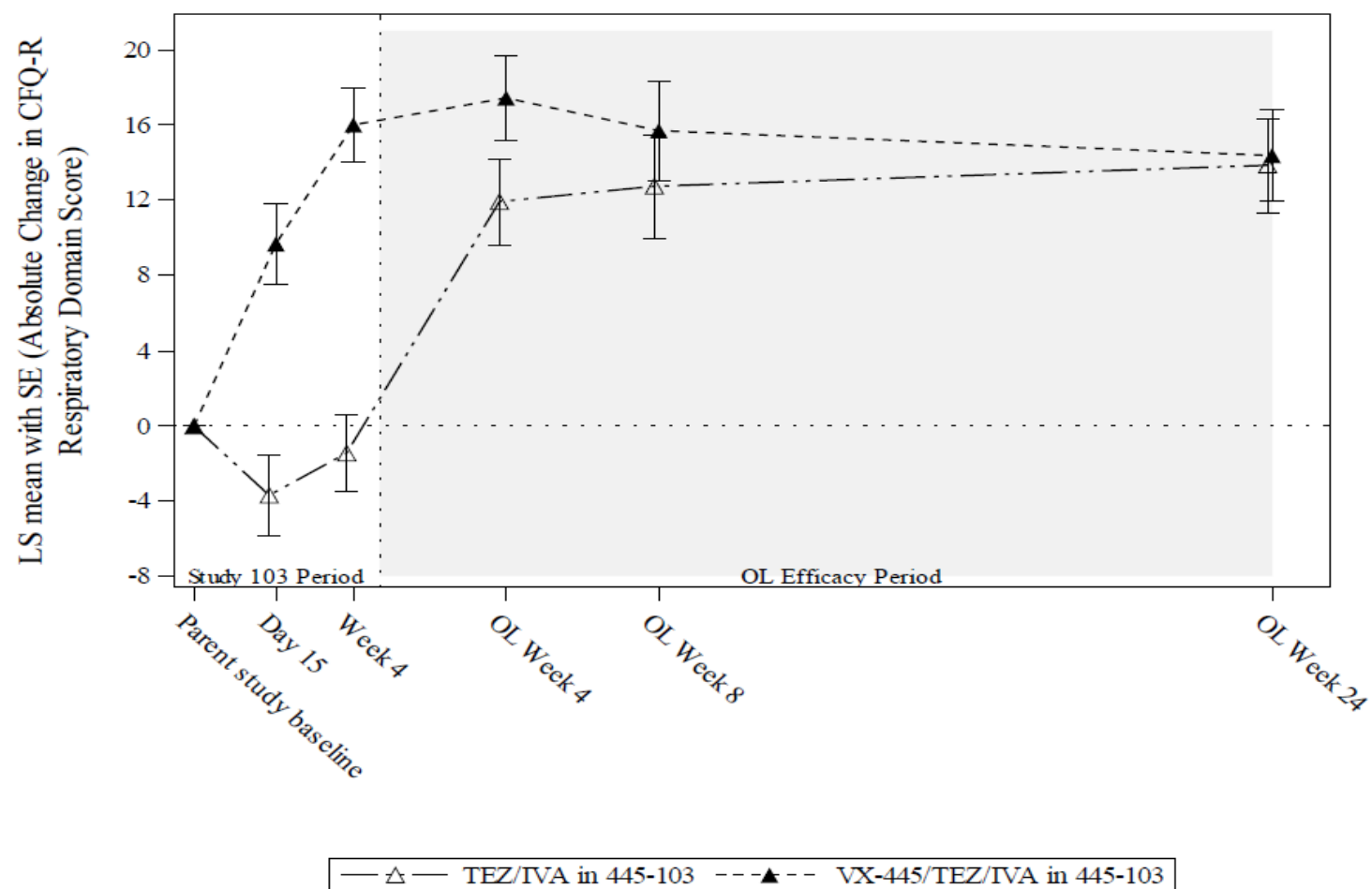


Abbildung 22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf

Für die Interpretation der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen ist die Ereignisrate/Jahr ein adäquater Schätzwert, da hierbei jeweils die gesamte Zeit unter IVA/TEZ/ELX in die Analyse eingeht. Diese ist bei den „TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX Patienten“ deutlich geringer als bei den IVA/TEZ/ELX-Patienten der Studie VX17-445-103, die bisher teilweise bis über 60 Wochen der Verlängerungsstudie (insgesamt also über 64 Wochen) beobachtet wurden (wobei die Studie noch nicht abgeschlossen ist). Die Ereignisrate pro Jahr liegt für beide Strata gepoolt bei 0,3.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation ist auch über die erreichte mittlere Gesamtbehandlungsdauer von ca. 54 Wochen gut vergleichbar mit dem Anteil über 4 Wochen unter Berücksichtigung der ca. dreizehnfachen Behandlungsdauer (ca. 2 % im Vergleich zu hier 25,2 %). Die Gesamtrate an pulmonalen Exazerbationen/Jahr erweist sich mit 0,3 als in sehr guter Übereinstimmung mit diesem Ergebnis bei den Patienten im AWG A. Die Ereignisraten/Jahr für mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbationen bzw. Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen liegen sogar noch einmal merklich unter denen im AWG A (hier für AWG B 0,06 Ereignisse/Jahr und 0,08 (i.v. Antibiotika) bzw. 0,10 (Hospitalisierungen) in AWG A). Insofern ist hier auch von einem sehr stabilen und im Wesentlichen über die beiden Anwendungsgebiete hinweg vergleichbaren Effekt von IVA/TEZ/ELX zur Senkung der Exazerbationsraten auszugehen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der Verlängerungsstudie, dass der Nutzen der Therapie mit IVA/TEZ/ELX, der sich nach bereits 4 Wochen Behandlung sehr schnell eingestellt hat, im Stratum „TEZ/IVA → IVA/TEZ/ELX“ nahezu perfekt das gleiche Ausmaß erreicht, das er bereits über die ersten 4 Wochen Behandlung in der Studie VX17-445-103 für die Patienten unter IVA/TEZ/ELX erreicht hatte - und bei verlängerter Behandlungsdauer bis zu einem Dreivierteljahr zumindest stabil und nachhaltig bestehen bleibt oder sogar noch weiter zunimmt (FEV1%, BMI, Schweißchlorid).

Nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX17-445-105 – Interimsanalyse 2 für das Open Label Safety Set (OLS)

| Studie VX17-445-105 - Interimsanalyse 2<br><i>Open Label Safety Set (OLS)</i>                                                      | Anzahl Patienten mit Ereignis <sup>a</sup> (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Endpunkt                                                                                                                           | N=506                                          |
| Todesfälle                                                                                                                         | 0 (0,0%)<br>0,00                               |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                                            | 471 (93,1%)                                    |
| Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4                                                                                          | 53 (10,5%)                                     |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                                                                             | 80 (15,8%)                                     |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten                                                                    | 7 (1,4%)                                       |
| Quelle: Studienbericht der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105                                                               |                                                |
| <sup>a</sup> als Beobachtungszeitraum liegt eine mediane Expositionsdauer von 36,5 Wochen zugrunde (Spannweite: 1,4 – 55,4 Wochen) |                                                |

In der Studie VX17-445-105 wurde für 93 % der Patienten bis zum Zeitpunkt der IA2 mind. ein unerwünschtes Ereignis gemeldet. Nur etwa jeder zehnte Patient hatte schwere unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4. Für 80 Patienten (16 %) wurde jeweils mind. ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert, und nur 7 Patienten (1 %) haben die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Es wurden keine Todesfälle während der Studienlaufzeit bis zu dieser IA2 berichtet. Es handelt sich hierbei um eine gepoolte Analyse von Patienten aus beiden Vorgängerstudien (VX17-445-102 und VX17-445-103).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.17.*

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).*

Tabelle 4-93: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

| Studie       | verfügbare Quellen |                  |               |
|--------------|--------------------|------------------|---------------|
|              | Studienberichte    | Registereinträge | Publikationen |
| VX17-445-105 | (44)               | (45)             | -             |

#### **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 (VX17-445-103). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TEZ/IVA).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX werden unterstützend die Ergebnisse einer *Roll-over-Studie* (Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX17-445-105) berichtet.

Vor kurzem hat eine weitere randomisierte klinische Phase 3b Studie (RCT) von hoher Qualität abgeschlossen (VX18-445-109). Diese Studie ermöglicht einen weiteren direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TEZ/IVA) und dies über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Ergebnisse der Studie werden dem Dossier in Kürze nachgereicht.

##### **Validität der herangezogenen Endpunkte:**

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

Das Instrument, das zur Erhebung der 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 (4-7).

##### **Evidenzstufe:**

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel IVA/TEZ/ELX und der zVT aus der dargestellten RCT VX17-445-103 und ist somit vom Evidenzgrad Ib.

#### **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.*

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

Tabelle 4-94: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

| Endpunkt                                                                                                        | Effektschätzer                                               |                                                 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX vs. Tezacaftor/Ivacaftor |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR |                                                 |                                                                                          |
|                                                                                                                 | [95% KI], p-Wert                                             |                                                 |                                                                                          |
| Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4                             |                                                              | adj. mittl. Änd.: 10,01 [7,42; 12,61], p<0,001  | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen                                                     |
|                                                                                                                 | < 18 Jahre                                                   | adj. mittl. Änd.: 14,67 [8,98; 20,36], p<0,001  | -                                                                                        |
|                                                                                                                 | ≥ 18 Jahre                                                   | adj. mittl. Änd.: 8,37 [5,55; 11,18], p<0,001   | -                                                                                        |
| Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) zu Woche 4       |                                                              | RR: 12,03 [2,37; 122,16], p=0,005               | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen                                                     |
| Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4                                                                      |                                                              | Hedges' g: 1,20 [0,79; 1,61], p<0,001           | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen                                                  |
| Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4                                    |                                                              | Hedges' g: -3,53 [-4,16; -2,90], p<0,001        | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen                                                     |
| Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4                        |                                                              | adj. Mittl. Änd.: 17,43 [11,85; 23,02], p<0,001 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen                                                     |
| Absolute Veränderung                                                                                            | männlich                                                     | adj. Mittl. Änd.: 10,41 [3,21; 17,60], p=0,006  | -                                                                                        |
|                                                                                                                 | weiblich                                                     | adj. Mittl. Änd.: 22,43 [14,33; 30,53], p<0,001 | -                                                                                        |
| Responderanalyse                                                                                                |                                                              | RR: 2,41 [1,61; 3,60], p<0,001                  | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen                                                     |
| Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 |                                                              | Hedges' g: 0,85 [0,45; 1,25], p<0,001           | -                                                                                        |
| Körperliches Wohlbefinden                                                                                       | männlich                                                     | Hedges' g: 0,64 [0,05; 1,22], p=0,034           | Zusatznutzen nicht belegt                                                                |
|                                                                                                                 | weiblich                                                     | Hedges' g: 1,00 [0,45; 1,55], p<0,001           | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen                                                  |
| Rollenfunktion                                                                                                  |                                                              | Hedges' g: 0,50 [0,08; 0,91], p=0,020           | Zusatznutzen nicht belegt                                                                |
| Vitalität                                                                                                       |                                                              | Hedges' g: 0,78 [0,35; 1,20], p<0,001           | Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen                                                  |

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

|                                                                                                              |          |                                                                                  |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Gefühlslage                                                                                                  |          | Hedges' g: 0,21 [-0,17; 0,59], p=0,274                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Soziale Einschränkungen                                                                                      |          | Hedges' g: 0,49 [0,10; 0,87], p=0,014                                            | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Körperbild                                                                                                   |          | Hedges' g: 0,22 [-0,16; 0,60], p=0,251                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Essstörungen                                                                                                 | männlich | Hedges' g: 0,47 [0,09; 0,86], p=0,017<br>Hedges' g: -0,28 [-0,85; 0,30], p=0,337 | -<br>Zusatznutzen nicht belegt<br>Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen |
|                                                                                                              | weiblich | Hedges' g: 0,73 [0,20; 1,26], p=0,008                                            |                                                                        |
| Therapiebelastung                                                                                            |          | Hedges' g: 0,24 [-0,14; 0,62], p=0,217                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Subjektive Gesundheitseinschätzung                                                                           |          | Hedges' g: 0,65 [0,23; 1,07], p=0,003                                            | Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen                                   |
| Gewichtsprobleme                                                                                             |          | Hedges' g: 0,60 [0,18; 1,02], p=0,006                                            | Hinweis auf geringen<br>Zusatznutzen                                   |
| Gastrointestinale Symptome                                                                                   |          | Hedges' g: 0,06 [-0,32; 0,44], p=0,763                                           | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Mortalität bis Woche 4                                                                                       |          | keine Ereignisse                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4                   |          | RR: 0,92 [0,68; 1,24], p=0,576                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 nach SOC und PT   |          |                                                                                  |                                                                        |
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                                                         |          | RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| PT: Cough                                                                                                    |          | RR: 1,26 [0,66; 2,40], p=0,482                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Infections and infestations                                                                             |          | RR: 0,87 [0,44; 1,73], p=0,698                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis                                                     |          | RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Gastrointestinal disorders                                                                              |          | RR: 0,69 [0,30; 1,57], p=0,375                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| SOC: Nervous system disorders                                                                                |          | RR: 0,95 [0,29; 3,08], p=0,926                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 4 |          | NA                                                                               | Zusatznutzen nicht belegt                                              |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4   |          | RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598                                                  | Zusatznutzen nicht belegt                                              |



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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                 |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten                                                                                                                                                                                         | keine Ereignisse                | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: erhöhte Transaminasenwerte                                                                                                                                                                            | RR: 1,89 [0,18; 20,23], p=0,598 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag                                                                                                                                                                                         | RR: 0,95 [0,14; 6,47], p=0,954  | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: infektiöse pulmonale Exazerbation                                                                                                                                                                     | RR: 0,16 [0,02; 1,26], p=0,082  | Zusatznutzen nicht belegt |
| Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar |                                 |                           |

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-94 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Im hier vorliegenden Modul 4 B sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

### **Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 4. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV<sub>1</sub>% liegen bei 10 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung des Alltags. Dies wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nur für einen der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor, für den Faktor Alter. Es lagen für die älteren Patienten (Erwachsene) numerisch etwas geringere Verbesserungen vor als für Jugendliche. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen sind jedoch statistisch signifikant, und es ist zu beachten, dass auch die Baselinewerte bezüglich des FEV<sub>1</sub>% zwischen den Strata nicht sehr gut vergleichbar waren (die erwachsenen Patienten hatten bereits mit einem um 10 Prozentpunkte niedrigeren FEV<sub>1</sub>% eine merklich fortgeschrittene Einschränkung ihrer Lungenfunktion im Vergleich zu den Jugendlichen). Daher kann hier von einer Gleichgerichtetheit des Effektes ausgegangen werden.

Dieses Ergebnis für die absoluten Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV<sub>1</sub>% für den Schwellenwerte von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten, Effekt (relatives Risiko von 12,03) eine Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

versus der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren kein Beleg auf eine Effektmodifikation vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (damit über insgesamt 40 Wochen) stabil bleibt bzw. noch geringfügig weiter angestiegen ist. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV<sub>1</sub>%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

### **Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 4. Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich des BMI liegt bei reichlich 0,6 kg/m<sup>2</sup> und ist statistisch signifikant. Diese Effekte widerspiegeln sich auch durch eine Verbesserung in mehreren Domänen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 36 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI (damit über insgesamt maximal 40 Wochen) noch weiter ansteigt (ein Zugewinn im BMI um im Mittel 1,3 kg/m<sup>2</sup>). Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 36 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit zu den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weiterbehandelten Patienten.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

#### **Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 4 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung zu Woche 4 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bei -45,1 mmol/l und sind statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über maximal 24 Wochen der nach 4 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 28 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor-(zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

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

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor über 4 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um 17,4 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline sehr deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der

Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine im Indikationsgebiet bisher nie gezeigte Größe der Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Patienten vor. Dieses Ausmaß entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Geschlechts. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Diese Einschätzung beruht auch auf der (oben dargestellten Betrachtung) deutlichen, zufallsbedingten Unausgewogenheit des Scores für CFQ-R „Atemwegssystem“ zwischen den Geschlechtern bei Baseline. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet B zu interpretieren.

Für die Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 2,41 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet B ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response so groß (76 % der Patienten unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erreichen einen Response im Vergleich zu nur 32 % unter Tezacaftor/Ivacaftor), dass dadurch ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen deutlichen Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

In der Verlängerungsstudie VX17-445-105 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atemungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 28 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Tezacaftor/Ivacaftor-(zuzüglich Ivacaftor) Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-103 über 4 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atemungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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

In drei nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Für die Dimension „Vitalität“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges' g so groß, dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ ist das Ausmaß für eine relevante Verbesserung der Lebensqualität gegeben.

Für diese drei Domänen ist jeweils kein Beleg auf Effektmodifikation aufgetreten. Die Aussagen zum Zusatznutzen treffen für das gesamte Anwendungsgebiet B zu.

Für zwei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Dies betrifft die Dimensionen „Körperliches Wohlbefinden“ und „Essstörungen“. Für diese beiden Dimensionen lagen jedoch Belege auf Effektmodifikation vor, die die Einschätzung als gleichgerichtete Effekte nicht rechtfertigten.

So ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Dimension „körperliches Wohlbefinden“ in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt. In der Dimension „Essstörungen“ ergab sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Gruppe der weiblichen Patienten, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt eine bedeutsame **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** bereits nach 4 Wochen Behandlung vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, die als **beträchtlichen Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

**Mortalität**

Es trat in der Studie VX17-445-103 kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich. Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven

Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen (im Zusammenhang auch mit den positiven Effekten bezüglich des BMI) werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Tezacaftor/Ivacaftor-Niveau (d.h. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist).

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stimmt mit der zVT weitgehend überein, wobei unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor etwas weniger Patienten unerwünschte Ereignisse hatten (RR = 0,92). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei der Detailanalyse aller unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) nach MedDRA ergaben sich keinerlei auffällige oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen zum PT „infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF“ gibt es einen deutlichen Trend zu selteneren Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (RR = 0,16). Angesichts der kleinen Fallzahl in der Studie und der insgesamt seltenen Ereignisse dieses PT erreicht dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF stellen gleichzeitig eine Kategorie „unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“ dar. Folglich liegt für dieses unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten extrem selten in der gesamten Studie auf. Es gibt keinen relevanten Unterschied für diese Kategorien zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zusätzlich vorgelegten Analysen für die Gesamtraten aller Kategorien unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF – die lt. Beratung des G-BA als krankheitsbezogene Ereignisse betrachtet werden sollten – ergibt eine nur minimal und irrelevant andere numerische Basis. In der Interpretation bleibt bestehen, dass es zwischen den Behandlungsgruppen keine interpretierbaren Unterschiede gibt und ein Zusatznutzen daher nicht belegt ist.

Auch bezüglich der beiden noch nicht erwähnten Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „erhöhte Transaminasenwerte“ und „Hautausschlag“ liegen sehr wenige

Ereignisse insgesamt vor und es gibt auch keine relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch daraus lässt sich also kein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer verlängerten Behandlung der Patienten der RCT VX17-445-103 über eine mediane Behandlungsdauer von ca. 36 Wochen (d.h. über im Median insgesamt ca. 40 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die Patienten im Anwendungsgebiet A erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr exakt auch hier erreicht wurde (0,30 in der Studie VX17-445-105 für die Patienten aus VX17-445-103). Für die Studie VX17-445-103 selbst liegt diese Angabe der Ereignisrate/Jahr nicht vor, da die Häufigkeiten nur über die Meldung unerwünschter Ereignisse berichtet wurden. Durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern ist für die Beurteilung der Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen die Ereignisrate/Jahr das adäquate Vergleichsmaß. Die Ergebnisse der Studie VX17-445-105 stellen somit eine Bestätigung der in der Zulassungsstudie gezeigten Verringerungen der Rate pulmonaler Exazerbationen dar. Die Ereignisraten/Jahr für mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbationen und für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, die sich bei der Weiterbehandlung der Patienten der Studie VX17-445-103 in der Studie VX17-445-105 ergaben, liegen mit jeweils 0,06 Ereignissen/Jahr noch einmal deutlich unter den im Anwendungsgebiet A oder in früheren Studien im Indikationsgebiet erreichten Werten.

Die gepoolte Auswertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse über insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie VX17-445-105 (gepoolt bezüglich der Patienten aus der zum hiesigen Anwendungsgebiet A, aber auch der zum Anwendungsgebiet B gehörigen Patienten der Vorgängerstudien VX17-445-102 bzw. VX17-445-103) ergab keine neuen Signale bezüglich der Art aufgetretener unerwünschter Ereignisse und generell war deren Häufigkeit in Relation zu der verdoppelten Behandlungsdauer nicht höher, als in der Studie VX17-445-103. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und keinerlei negativen Effekten liegt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor zusammenfassend **kein Beleg für einen Zusatznutzen** hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** vor.

### **Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV<sub>1</sub>% und BMI) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und fünf weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich



Ivacaftor) (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. In der Gesamtschau ist kein Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit als belegt anzusehen.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als **erheblich** eingestuft.

#### Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-103, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX17-445-105 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt maximal 40 Wochen) ableitbar.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zur zVT niederschlägt.

Es sei in der Zusammenfassung noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Im hier vorliegenden Modul 4 B sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

#### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B 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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                          | Ausmaß des Zusatznutzens             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die homozygot bzgl der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. | Hinweis auf erheblichen 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 wurde kein indirekter Vergleich vorgelegt.

##### **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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

#### 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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

### **Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) 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 (46). 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 (47) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 23).

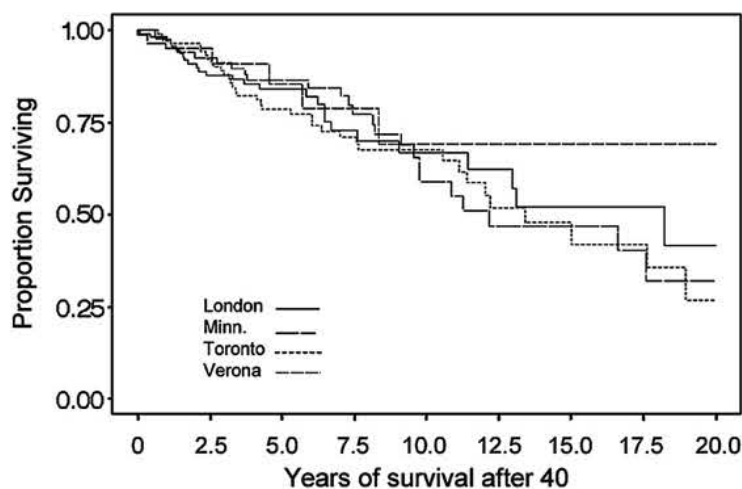


Abbildung 23: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 (48). 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 (9). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (49). 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 (50). 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 ( $FEV_1\%$ ) (9).

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 (51). Abbildung 24 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von  $FEV_1\%$ .

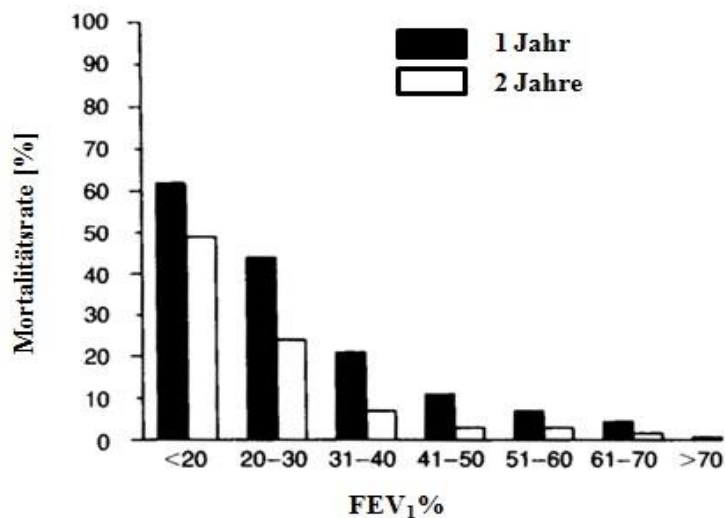


Abbildung 24: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV<sub>1</sub>%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV<sub>1</sub>% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2],  $p < 0,001$ ). Bei einem FEV<sub>1</sub> < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (51). Eine weitere Untersuchung (52) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 ( $p < 0,001$ ) für eine Zunahme von 1% des FEV<sub>1</sub>%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV<sub>1</sub>%, 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 FEV<sub>1</sub>% 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 FEV<sub>1</sub>% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (53).

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 FEV<sub>1</sub>% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (43). Das Hazard Ratio für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV<sub>1</sub>%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV<sub>1</sub>%, entspricht das im umgekehrten Fall einem Hazard Ratio von 1,5. Weitere Untersuchungen (54, 55) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (9). 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 FEV<sub>1</sub>% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (11).

#### 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. Public summary of opinion on orphan designation. 2019.
2. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-257. 27. Februar 2020. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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). 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020.
8. Wong, SS, 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):451-5.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
10. de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680-5.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
12. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
13. Hankinson, JL, Odencrantz, JR, Fedan, KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.



14. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88.
15. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):746-50.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2016.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 7. Februar 2013. 2013.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 19. Februar 2015. 2015.
20. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
22. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, et al. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):784-92.
23. Riekert, KA, Bartlett, SJ, Boyle, MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132(1):231-7.
24. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
25. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond).* 2014;64(2):87-94.
26. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4(6):326-31.
27. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):378-86.
28. Quittner, AL, Modi, A, Cruz, I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):220-32.
29. Hebestreit, H, Schmid, K, Kieser, S, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:26.
30. Penafortes, JT, Guimaraes, FS, Moco, VJ, et al. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(1):1-6.
31. Retsch-Bogart, GZ, Quittner, AL, Gibson, RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135(5):1223-32.

32. Schmidt, A, Wenninger, K, Niemann, N, et al. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:97.
33. Schmidt, AM, Jacobsen, U, Bregnballe, V, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiother Theory Pract*. 2011;27(8):548-56.
34. Quittner, AL, Modi, AC, Wainwright, C, et al. 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*. 2009;135(6):1610-8.
35. Modi, AC, Quittner, AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(8):535-45.
36. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, et al. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [cited 2017 July 12]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
38. Clinicaltrials.gov. 2020. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F), <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548>; [Zugriff am: 09.07.2020].
39. Eucfr. 2020. 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; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000184-89](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89) [Zugriff am: 09.07.2020].
40. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX17-445-103. 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 (F/F). 18.06.2019. Version 1.0. 2019.
41. Heijerman, HGM, McKone, EF, Downey, DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-8.
42. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Begleitmedikation in der Studie VX17-445-103. 2020.
43. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
44. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis Summary. Study VX17-445-105. 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. Interim Analysis 2. 20.03.2020. Version 1.0. 2020.
45. Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574>; [Zugriff am: 09.07.2020].
46. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41(2):161-5.
47. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):537-42.

48. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
49. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criege, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
50. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
51. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
52. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
53. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848-54.
54. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
55. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med*. 2002;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):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>21</sup> 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**

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | ProQuest Dialog                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | keine zeitliche Einschränkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | 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“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| S1                     | ivacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 720             |
| S2                     | RN(873054-44-5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0               |
| S3                     | "VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 169             |
| S4                     | S1 OR S2 OR S3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 757             |
| S5                     | tezacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 100             |
| S6                     | RN(1152311-62-0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0               |
| S7                     | "VX-661" OR "VX 661" OR VX661                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17              |
| S8                     | S5 OR S6 OR S7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 109             |
| S9                     | elexacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 32              |
| S10                    | RN(2216712-66-0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0               |
| S11                    | "VX-445" OR "VX 445" OR VX445                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9               |
| S12                    | S9 OR S10 OR S11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 35              |
| S13                    | S4 AND S8 AND S12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 34              |
| S14                    | trikafta OR kaftrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6               |
| S15                    | S13 OR S14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 37              |
| S16                    | DTYPE("randomized controlled trial")                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 509.728         |
| S17                    | randomised OR randomized                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 898.627         |
| S18                    | placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 233.685         |
| S19                    | S16 OR S17 OR S18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 968.412         |
| S20                    | MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT<br>MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4.715.975       |
| S21                    | S19 NOT S20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 926.502         |
| S22                    | S15 AND S21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | ProQuest Dialog                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | keine zeitliche Einschränkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | 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“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest. |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ergebnis</b> |
| S23                    | EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.222           |
| S24                    | ivacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2.651           |
| S25                    | RN(873054-44-5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.773           |
| S26                    | "VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 875             |
| S27                    | S23 OR S24 OR S25 OR S26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2.731           |
| S28                    | EMB.EXACT.EXPLODE("tezacaftor")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 203             |
| S29                    | tezacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 354             |
| S30                    | RN(1152311-62-0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 194             |
| S31                    | "VX-661" OR "VX 661" OR VX661                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 156             |
| S32                    | S28 OR S29 OR S30 OR S31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 419             |
| S33                    | EMB.EXACT.EXPLODE("elexacaftor")                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 20              |
| S34                    | elexacaftor*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 49              |
| S35                    | RN(2216712-66-0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 16              |
| S36                    | "VX-445" OR "VX 445" OR VX445                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 33              |
| S37                    | S33 OR S34 OR S35 OR S36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 70              |
| S38                    | S27 AND S32 AND S37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 66              |
| S39                    | trikafta OR kaftrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15              |
| S40                    | EMB.EXACT.EXPLODE ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor")                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32              |
| S41                    | S38 OR S39 OR S40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 68              |
| S42                    | pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1.559.437       |
| S43                    | pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)                                                                                                                                                                                                                                                              | 215.769         |
| S44                    | placebo*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 467.412         |
| S45                    | EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 390.991         |
| S46                    | S42 OR S43 OR S44 OR S45                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.828.279       |
| S47                    | S41 AND S46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 20              |
| S48                    | S22 OR S47                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 35              |
| S49                    | S22 OR S47                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 29 <sup>a</sup> |

|                        |                                                                   |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials                    |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Cochrane Library                                                  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                        |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | keine zeitliche Einschränkung                                     |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | keine Suchfilter verwendet                                        |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                               | <b>Ergebnis</b> |
| #1                     | (trikafta OR kaftrio):ti,ab,kw                                    | 0               |
| #2                     | (ivacaftor OR kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770):ti,ab,kw | 415             |
| #3                     | (tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661):ti,ab,kw            | 101             |
| #4                     | (elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445):ti,ab,kw           | 21              |
| #5                     | #2 AND #3 AND #4                                                  | 20              |
| #6                     | #1 OR #5                                                          | 20              |

**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:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Studienregister             | Treffer insgesamt | Anzahl Duplikate | Treffer identifiziert |
|-----------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| clinicaltrials.gov          | 18                | 0                | 18                    |
| EU Clinical Trials Register | 15                | 3                | 12                    |
| WHO – ICTRP-Portal          | 98                | 71               | 27                    |

|                        |                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                                                                                                         |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                                                                                                                                  |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>   | kaftrio OR trikafta OR ((ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770) AND (tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445)) [field : other terms] |
| <b>Treffer</b>         | 18                                                                                                                                                                                                         |



|                        |                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                                                                                  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                                                                                             |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Suchstrategie</b>   | Suche 1:<br>trikafta OR kaftrio<br>Suche 2:<br>(elexacaftor OR VX445 OR "VX 445" OR "VX-445") AND (tezacaftor OR "VX 661" OR VX661 OR "VX-661") AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770 OR "VX-770") |
| <b>Treffer</b>         | Suche 1: 3<br>Suche 2: 12<br>Unikate: 12                                                                                                                                                                     |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO – ICTRP-Portal                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                                                                                                         |
| <b>Datum der Suche</b> | 09.07.2020                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Suchstrategie</b>   | Suche 1: elexacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445<br>Suche 2: kaftrio OR trikafta<br>Suche 3: ivacaftor AND tezacaftor AND elexacaftor<br>Suche 4: ivacaftor AND tezacaftor AND VX-445<br>Suche 5: vx-770 AND vx-661 AND vx-445 |
| <b>Treffer</b>         | insgesamt: 98<br>davon Duplikate: 71<br>Unikate: 27                                                                                                                                                                             |

#### **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.  | Keating, D, Marigowda, G, Burr, L, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. New England journal of medicine. 2018;379(17):1612-20.           | A8              |
| 2.  | Heijerman, H, McKone, E, Downey, DG, et al. Phase 3 efficacy and safety of the ELX/TEZ/ iva triple combination in people with CF homozygous for the F508del mutation. Pediatric pulmonology. 2019;54:347. | 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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Registertreffer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1.  | Euctr. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11</a>                            | A1              |
| 2.  | Euctr. 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; Abrufbar unter: <a href="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</a>         | A5              |
| 3.  | Euctr. A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86</a>       | A1              |
| 4.  | Euctr. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>       | A5              |
| 5.  | Euctr. 2018. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28</a> | A1              |
| 6.  | Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31</a>                          | A7              |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.  | Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38</a>                          | A1 |
| 8.  | Euctr. 2019. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76</a> | A1 |
| 9.  | Euctr. 2020. A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11</a>                                                                 | A5 |
| 10. | Euctr. 2020. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38</a>                                                                            | A5 |
| 11. | Clinicaltrials.gov. VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes), <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210</a> ;                                                                                                                                                  | A5 |
| 12. | Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779</a> ;                                                                                                                                                                                                                     | A1 |
| 13. | Clinicaltrials.gov. 2018. 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), <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444</a> ;                                                                                                                                            | A1 |
| 14. | Clinicaltrials.gov. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574</a> ;                                                                                                                                                                                                                     | A5 |
| 15. | Clinicaltrials.gov. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692</a> ;                                                                                                                                                                            | A2 |
| 16. | Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972</a> ;                                                                                                                                                                          | A7 |
| 17. | Clinicaltrials.gov. 2019. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061</a> ;                                                                                                                                                                                                                                                                   | A5 |
| 18. | Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806</a> ;                                                                                                                                                                                                                                  | A5 |
| 19. | Clinicaltrials.gov. 2019. Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366</a> ;                                                                                                                                                                                                                       | A5 |
| 20. | Clinicaltrials.gov. 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), <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353</a> ;                                                                                                                            | A1 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 21. | Clinicaltrials.gov. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702</a> ;                                                                                                                                                                                                                   | A5 |
| 22. | Clinicaltrials.gov. 2019. A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047</a> ;                                                                                                                                                                     | A5 |
| 23. | Clinicaltrials.gov. 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, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790</a> ;                                                                                                                                  | A1 |
| 24. | Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817</a>                                                                                                                       | A1 |
| 25. | Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761</a>                                                                                                                                                                                                     | A5 |
| 26. | Clinicaltrials.gov. 2020. Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153</a>                                                                                                                                                            | A2 |
| 27. | ICTRP. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="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</a>                                                                                          | A5 |
| 28. | 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); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76</a> | A1 |
| 29. | 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); Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76</a> | A1 |
| 30. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38</a>                                                                                                       | A5 |
| 31. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                                          | A5 |
| 32. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                                          | A5 |
| 33. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                                          | A5 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 34. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                    | A5 |
| 35. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37</a>                                                                    | A5 |
| 36. | ICTRP. 2019. A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31</a>                             | A7 |
| 37. | ICTRP. 2019. 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; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11</a>           | A1 |
| 38. | ICTRP. 2019. Study Evaluating the Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11</a>                                                           | A5 |
| 39. | ICTRP. 2020. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86</a> | A1 |
| 40. | ICTRP. 2018. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03506061">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03506061</a>                                                                                                                                                                                                                  | A5 |
| 41. | ICTRP. 2018. 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); Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525444">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525444</a>                                                                                           | A1 |
| 42. | ICTRP. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574</a>                                                                                                                                                                    | A5 |
| 43. | ICTRP. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779</a>                                                                                                                                                                    | A1 |
| 44. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043806">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043806</a>                                                                                                                                                                                 | A5 |
| 45. | ICTRP. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702</a>                                                                                                                                                                                           | A5 |
| 46. | ICTRP. 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); Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058210">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058210</a>                                                                                           | A5 |
| 47. | ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972</a>                                                                                                                         | A7 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 48. | ICTRP. 2019. 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; Abrufbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790</a> | A1 |
| 49. | Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy; Abrufbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761</a>                                                                  | A5 |



#### **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 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-103

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                  | <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit homozygoter F508del-Mutation des CFTR-Gens.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor</li> <li>• Untersuchung der Pharmakodynamik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor</li> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische und parallele Phase 3 Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Originale Protokoll Version 1.0 (01.02.2018)</b></p> <p><b>Protokoll Version 2.0 (13.04.2018, vor Einschluss des ersten Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Studienmedikation, indem Ivacaftor anstelle von VX-561 mit detaillierten Angaben zur Dosierung hinzugefügt wurde.</li> <li>• Hinzufügen von klinischen Daten und erläuterndem Text, um die gewählte Dosierung und die Studienpopulation zu begründen.</li> <li>• Hinzufügen von Informationen bzgl. Therapieunterbrechung aufgrund von Hautausschlag, Verdeutlichen, dass keine Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten erlaubt sind.</li> <li>• Aktualisierung des Abschnitts über den statistischen Analyseplan.</li> </ul> <p><b>Protokoll Version 3.0 (19.07.2018):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernen von G6PD Mangel und vorherige Hämolyse als Ausschlusskriterien.</li> <li>• Aktualisierung von Textpassagen, die den aktuellen Zulassungsstatus von Symdeko/Symkevi (TEZ/IVA) abbilden.</li> <li>• Aktualisierung von Regeln zur Unterbrechung der Studienmedikation.</li> <li>• Aktualisierung der <i>Treatment Emergent</i> Phase für die Run-In Phase und vorherige Medikationen.</li> </ul> <p>Weitere kleinere Änderungen in landesspezifischen Protokollversionen.</p> |
| 4                 | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben.</li> <li>2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten.</li> <li>3. Patienten, die 12 Jahre oder älter sind am Tag der Einverständniserklärung</li> <li>4. Bestätigte CF-Diagnose, die vom Prüfarzt gestellt wurde.</li> <li>5. Patienten, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind.</li> <li>6. <math>FEV_1 \geq 40\%</math> und <math>\leq 90\%</math> des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings. Spirometrie-Messungen entsprachen den Kriterien der Amerikanischen thorakalen Gesellschaft/Europäischen Atemwegsgesellschaft bzgl. Wiederholbarkeit und Richtigkeit).</li> <li>7. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt.</li> <li>8. Bereitschaft einem stabile CF Medikamentenregime zu folgen, während der gesamten Studiendauer.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Zirrhose mit/ohne portaler Hypertonie.</li> <li>• Solide Organ- oder hämatologische Transplantation.</li> <li>• Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, z.B. Cannabis, Kokain oder Opiate (nach Einschätzung des Prüfarztes).</li> <li>• Tumorerkrankung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkrebs der Haut, Carcinoma in situ der Gebärmutter</li> </ul> </li> </ol> |
|----|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>vom Stadium 0; alle drei ohne Rezidiv innerhalb der letzten 5 Jahre).</p> <p>2. Jedwede folgende beim Screening gemessenen Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt; 10 g/dL</li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\geq 2 \times</math> ULN</li> <li>• AST, ALT, GGT oder ALP <math>\geq 3 \times</math> ULN</li> <li>• Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate <math>\leq 50</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten <math>\geq 18</math> Jahren und <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (anhand Counahan-Barret-Gleichung berechnet) für Patienten zwischen 12 und <math>\leq 17</math> Jahren.</li> </ul> <p>3. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Run-In Phase (erste Dosisgabe der Studie).</p> <p>4. Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Für Patienten mit vorheriger positiver Kultur sollte der Prüfarzt die folgenden Kriterien anwenden, um zu untersuchen, ob der Patient frei von einer Infektion dieser Organismen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient hatte im Atemwegsystem keine positive Kultur bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor seiner Einwilligung zur Studienteilnahme.</li> <li>• Der Patient hatte im Atemwegsystem mind. zwei negative Kulturen bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor seiner Einwilligung zur Studienteilnahme (mind. 3 Monate Abstand zwischen der ersten und der letzten Untersuchung, die letzte davon innerhalb der letzten 6 Monate vor</li> </ul> |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                     | <p>Einwilligung zur Studienteilnahme).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Vorliegen einer akuten Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit CF steht (z.B. Gastroenteritis) innerhalb der letzten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation.</li> <li>6. Anhaltende oder vorherige Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie innerhalb der letzten 28 Tage oder der fünffachen Halbwertszeit (je nachdem, welche Dauer länger ist) vor Screening. Die Dauer kann je nach lokalen Regularien auch länger definiert sein.</li> <li>7. Einnahme einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation in der Run-In Phase.</li> <li>8. Schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening (Serum) und zu Beginn der Run-In Phase vorweisen (Urin)</li> <li>9. 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 am betreffenden Zentrum. Erwachsene jedoch (ab 18 Jahren), die mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt sind, können in der Studie randomisiert werden, sofern: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient unabhängig lebt und wohnt und nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie oder</li> <li>• der Patient an einem anderen Studienzentrum teilnimmt, an welchem der Familienangehörige nicht angestellt ist.</li> </ul> </li> </ol> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrisch in 44 Zentren in USA und Europa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <p>Studienarm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVA/TEZ/ELX 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen</li> <li>• IVA 150 mg, abends oral einzunehmen</li> </ul> <p>Studienarm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TEZ/IVA 100 mg/150 mg, Kombinationstablette, morgens oral einzunehmen</li> <li>• IVA 150 mg, abends oral einzunehmen</li> </ul> <p>Von jeder Tablette wurden entsprechende Placebo-Tabletten ausgegeben, so dass jeder Patient unabhängig vom Behandlungsarm die gleiche Anzahl von Tabletten einnehmen musste. Somit war die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistet.</p>                                                                            |
| 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>Primärer Endpunkt:</p> <p>Absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 4 gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 4 gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, EKG, Vitalparameter)</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter</li> <li>• Absolute Änderung der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung des <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) zu Woche 4 gegenüber Baseline</li> </ul> |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 7                 | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                             | Die Studie wurde bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> % zu Woche 4 gegenüber Baseline) bestimmt.<br><br>Um einen Unterschied von 5% zu erkennen (mit einer Standardabweichung von 7 Prozentpunkten innerhalb der Gruppen), wird davon ausgegangen, dass 100 Patienten pro Studienarm (einschließlich einer Drop-Out Rate von 5%) nötig sind, um 93% Power zu gewährleisten. Dieser Berechnung liegt ein zweiseitiger 2-Stichproben t-Test zugrunde mit einem Signifikanzniveau von 0,05. |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | Es war keine Zwischenanalyse geplant.<br><br>Es erfolgte ein DMC <i>Safety Review</i> während der Studiendurchführung. Dabei wurde sichergestellt, dass die Studie nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden musste.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | Durch externen Anbieter (Cytel, Inc.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline FEV<sub>1</sub>% (&lt;70% vs. ≥70%)</li> <li>• Alter bei Screening (&lt; 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | Die Probanden wurden in den Studienzentren aufgenommen.<br><br>Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen.<br><br>Die Randomisierungs-Codes wurden von einem externen Anbieter (Cytel, Inc.) erstellt.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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 doppelblinde Studie. Die Patienten, das Studienpersonal und alle in sonstiger Weise mitarbeitenden Personen sowie die Prüfarzte waren verblindet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM mit den Änderungen zu Tag 15 und Woche 4 als abhängige Variablen; adjustiert nach Baseline FEV<sub>1</sub>% (&lt; 70% / ≥ 70%) und Alter (&lt; 18 / ≥ 18 Jahre bei Screening). Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV<sub>1</sub>% und Alter (Screening).</li> <li>• Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV<sub>1</sub>% und Alter (Screening).</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte, EKG, Vitalparameter): deskriptive Darstellungen.</li> <li>• Absolute Änderung der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV<sub>1</sub>% und Alter (Screening).</li> <li>• Absolute Änderung des <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) zu Woche 4 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse mit dem kontinuierlichen Baseline FEV<sub>1</sub>% als Kovariable.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | <p>Für den primären Endpunkt waren a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zum Zeitpunkt des Screenings (<math>&lt; 18 / \geq 18</math> Jahre)</li> <li>• FEV<sub>1</sub>%-Wert bei Baseline (<math>&lt; 70\% / \geq 70\%</math>)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)</li> <li>• Vorherige Verwendung von inhalativen Antibiotika (ja / nein)</li> <li>• Vorherige Verwendung von Dornase Alfa (ja / nein)</li> <li>• Vorherige Verwendung von inhalativen Bronchodilatoren (ja / nein)</li> <li>• Vorherige Verwendung von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)</li> <li>• Vorherige Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden (ja / nein)</li> <li>• Vorherige Verwendung von Azithromycin (ja / nein)</li> <li>• Infektion von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja / nein)</li> </ul> <p>Für den primären Endpunkt wurde als Sensitivitätsanalyse ein MMRM gerechnet, bei dem fehlende Daten mittels multipler Imputation ersetzt wurden.</p> |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 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<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>IVA/TEZ/ELX</th><th>TEZ/IVA</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td><td>56</td><td>52</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>55</td><td>52</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>55</td><td>52</td></tr> </tbody> </table> <p>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | IVA/TEZ/ELX | TEZ/IVA | a) | 56 | 52 | b) | 55 | 52 | c) | 55 | 52 |
|                   | IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                                          | TEZ/IVA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| a)                | 56                                                                                                                                                                                                                                                                   | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| b)                | 55                                                                                                                                                                                                                                                                   | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| c)                | 55                                                                                                                                                                                                                                                                   | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |             |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum                                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | IVA/TEZ/ELX: 1 Patient<br>TEZ/IVA: 0 Patienten<br><br>Ein Patient, der in den IVA/TEZ/ELX-Arm randomisiert wurde, hat die Studie vor der ersten Dosierung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                 | Studiendauer:<br><i>Beginn:</i><br>03.08.2018 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br><i>Ende:</i><br>28.12.2018 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)   |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                              | Die Studie lief planmäßig bis zur 4-Wochen Analyse.                                                                                                                                                             |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |

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

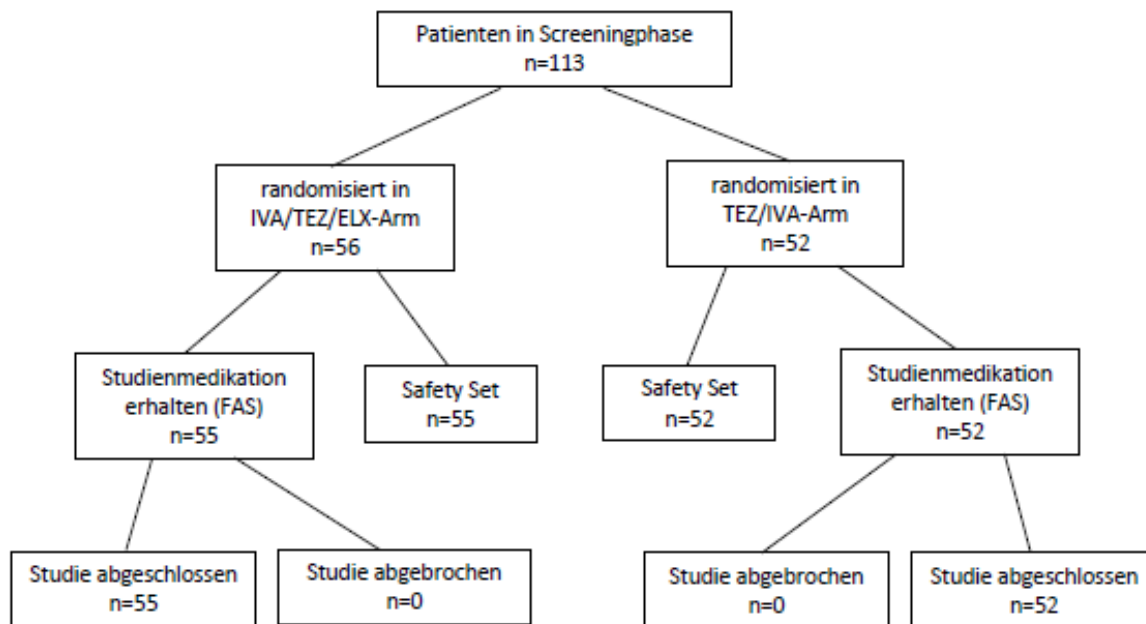


Abbildung 25: Flow-Chart der Studie VX17-445-103

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-105

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                  | <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) die homozygot oder heterozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor</li> <li>• Untersuchung der Pharmakodynamik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Einarmige, multizentrische Phase-3 Rollover Studie (Verlängerungsstudie der VX17-445-102 und der VX17-445-103)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Originale Protokoll Version 1.0 (01.02.2018)</b></p> <p><b>Protokoll Version 2.0 (13.04.2018, vor Einschluss des ersten Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Studienmedikation, indem Ivacaftor anstelle von VX-561 mit detaillierten Angaben zur Dosierung hinzugefügt wurde.</li> <li>• Hinzufügen von zusätzlichen Messungen von Körpergröße und –gewicht zu Tag 15.</li> <li>• Hinzufügen von Informationen bzgl. Therapieunterbrechung aufgrund von Hautausschlag, Verdeutlichen, dass keine Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten erlaubt sind.</li> <li>• Aktualisierung des Abschnitts über den statistischen Analyseplan.</li> </ul> <p><b>Protokoll Version 3.0 (19.07.2018):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernen von G6PD Mangel und vorherige Hämolyse als Ausschlusskriterien; Aktualisierung von Regeln zur Unterbrechung der Studienmedikation.</li> <li>• Aktualisierung von Textpassagen, die den aktuellen Zulassungsstatus von Symdeko/Symkevi (TEZ/IVA) abbilden.</li> <li>• Aktualisierung der Terminologie für die Analyse-Populationen.</li> <li>• Aktualisierung der Definition für Baseline für die Analyse der Langzeit-Wirksamkeit.</li> <li>• Verdeutlichung der geplanten Analyse für die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen.</li> <li>• Weitere kleinere redaktionelle Änderungen.</li> </ul> <p><b>Protokoll Version 4.0 (17.12.2019):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernen sensitiver OATP1B1 Substrate von der Liste der nicht zulässigen Begleitmedikation.</li> <li>• Hinzufügen von anleitenden Texten, wie bzgl. der Dosierung von VX-445 mit OATP1B1 und OATP1B3 Substraten sowie von IVA mit P-gp und CYP2C9 Substraten umgegangen werden soll.</li> <li>• Aktualisierte Anleitung, dass im Falle von verpassten Dosierungen</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                       | <p>eher die Tripel-Kombination als IVA eingenommen werden soll.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernen der relativen Veränderung des FEV<sub>1</sub>% von der Liste der zusätzlichen Endpunkte, da die Datenerfassung eine solche Analyse nicht ermöglicht.</li> <li>• Verdeutlichen der Zeitpunkte zur Erfassung der Körpergröße.</li> <li>• Hinzufügen eines Zeitfensters, in welchem die ophtalmologische Untersuchung zu erfolgen hat, um mehr Flexibilität zu ermöglichen.</li> <li>• Verdeutlichung des Textes bzgl der zulässigen Kontrazeptiva.</li> </ul> |
| 4                 | Probanden / Patienten |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben.</li> <li>2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten.</li> <li>3. Keine widerrufene Einverständniserklärung ein einer der Vorgängerstudien.</li> <li>4. Vorliegen mind. eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung in einer der Vorgängerstudien wurde zu Ende geführt.</li> <li>• Falls Therapieunterbrechung(en) in einer der Vorgängerstudien vorlagen, wurden die Studienbesuche bis zum Studienende komplett durchgeführt.</li> </ul> </li> <li>5. Bereitschaft einem stabile CF Medikamentenregime zu folgen, während der gesamten Studiendauer .</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt.</li> <li>2. Schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor Einnahme der ersten Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest Tag 1 vorweisen.</li> <li>3. Vorangegangene Unverträglichkeit der Studienmedikation in einer der Vorgängerstudien, welche ein zusätzliches Risiko für den Patienten durch Einschätzung des Prüfarztes darstellt (z.B. Allergie, Hypersensitivität)</li> <li>4. Aktuelle Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie mit Ausnahme der Vorgängerstudien. Teilnahme an einer</li> </ol> |
|----|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | nichtinterventionellen Studie oder am Screening für eine andere Studie von Vertex sind hingegen zulässig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                                                                                                                                                                  | multizentrisch in USA, Europa und Australien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens)<br>+<br>zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends)<br>(zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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 | Primärer Endpunkt:<br>nicht definiert<br><br>Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline</li> <li>• Anzahl pulmonaler Exazerbationen</li> <li>• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation</li> <li>• Absolute Änderung des BMI gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung des BMI z-Score gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline</li> <li>• Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R gegenüber Baseline</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalwerte)</li> </ul> |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2 sind keine Änderungen bekannt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 7                 | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                                                  | Es war geplant, dass mind. 400 Patienten aus den beiden Vorgängerstudien in diese Verlängerungsstudie eingeschlossen werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | A priori wurde festgelegt, dass Zwischenanalysen zu jedem Zeitpunkt durchgeführt werden konnten. Desweiteren war geplant, dass zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses der beiden Vorgängerstudien eine Zwischenanalyse durchgeführt wird.<br><br>Es war durch regelmäßige DMC Meetings sichergestellt, dass die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken jederzeit abgebrochen werden konnte. |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | nicht relevant (einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | nicht relevant (einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | nicht relevant (einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | nicht relevant (einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | nicht relevant (offene, einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 | nicht relevant (offene, einarmige Studie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|     |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Primärer Endpunkt:<br/>nicht definiert</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>% gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li> <li>• Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li> <li>• Anzahl pulmonaler Exazerbationen: negative Binomialregression adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li> <li>• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation: Kaplan-Meier Methode</li> <li>• Absolute Änderung des BMI gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li> <li>• Absolute Änderung des BMI z-Score gegenüber Baseline (nur Patienten ≤ 20 Jahre zu Beginn der Vorgängerstudie): MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li> <li>• Absolute Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter</li> </ul> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |             |    |                  |    |     |    |     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------|----|------------------|----|-----|----|-----|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. <ul style="list-style-type: none"><li>Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV<sub>1</sub>% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht.</li><li>Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalwerte): deskriptive Darstellungen</li></ul> |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | Es war geplant, dass die Subpopulationen aus den beiden Vorgängerstudien zusätzlich getrennt ausgewertet werden.<br><br>Weitere Subgruppenanalysen waren nicht geplant.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| 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<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <table><tr><td></td><td>IVA/TEZ/ELX</td></tr><tr><td>a)</td><td>nicht zutreffend</td></tr><tr><td>b)</td><td>506</td></tr><tr><td>c)</td><td>506</td></tr></table><br>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.                                                                                                                                                                                                                                        |  | IVA/TEZ/ELX | a) | nicht zutreffend | b) | 506 | c) | 506 |
|                   | IVA/TEZ/ELX                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| a)                | nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| b)                | 506                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| c)                | 506                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| 13b               | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2: 13 Patienten: <ul style="list-style-type: none"><li>unerwünschte Ereignisse: n=7</li><li>Wunsch des Patienten: n=2</li><li>Lost to Follow-Up: n=1</li><li>Schwangerschaft: n=3</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                    |  |             |    |                  |    |     |    |     |
| 14                | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |             |    |                  |    |     |    |     |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studiendauer:<br><i>Beginn:</i><br>09.10.2018 (erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)<br><i>Datenbankschluss Interimanalyse 1:</i><br>10.07.2019<br><i>Datenbankschluss Interimanalyse 2:</i><br>31.10.2019<br><br>Studie läuft noch. |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                              | Die Studie läuft noch.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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



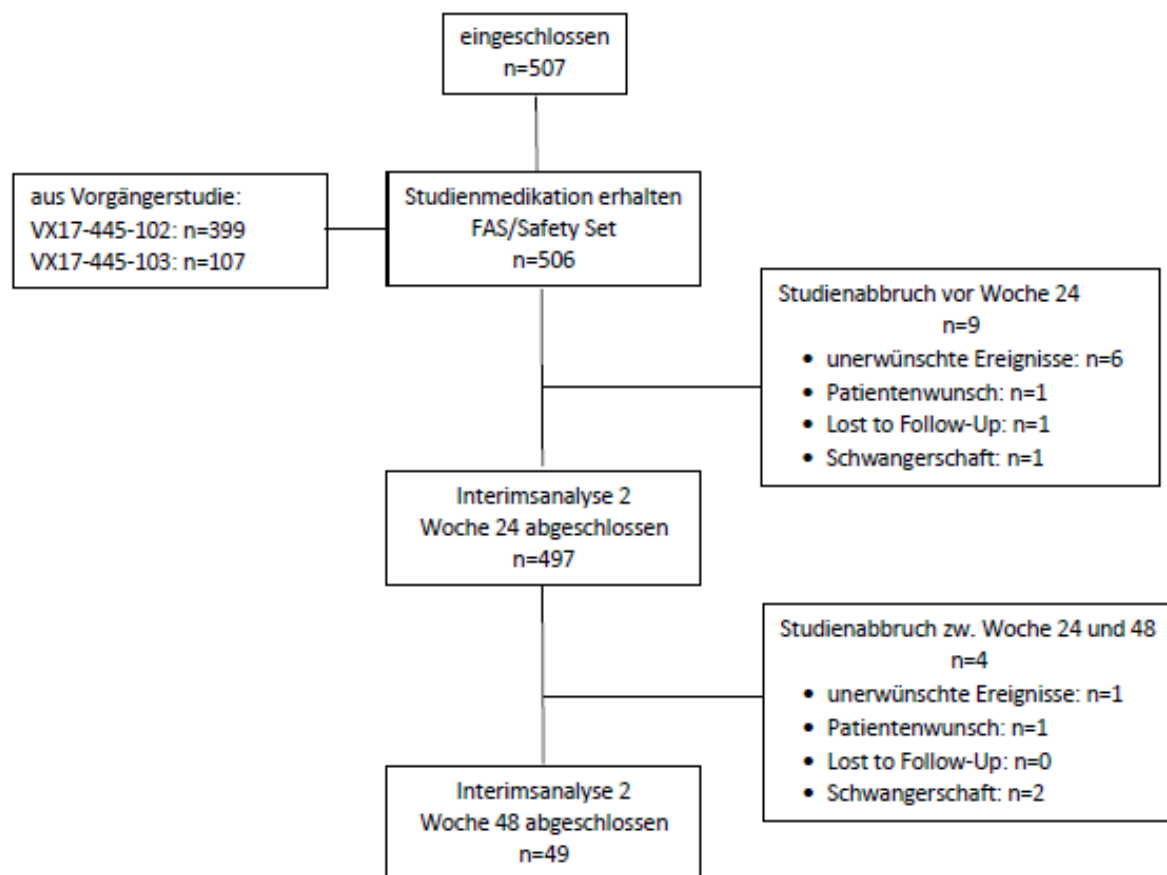


Abbildung 26: Flow-Chart der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105

**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. Quellspezifische 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 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-103

**Studie: VX17-445-103**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle            | Kürzel |
|----------------------------------------|--------|
| Studienbericht der Studie VX17-445-103 | 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:

---

---

### 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 Randomisierungscodes 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 VX17-445-103 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4**
- **Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 4**
- **Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 4**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 4**
- **Mortalität bis Woche 4**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 4**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 4**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 4 (ohne pulmonale Exazerbationen)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Erhöhte Transaminasenwerte**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Hautausschlag**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 4: Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF**

**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.

**Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 4 sowie Responderanalyse**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 4**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom Patienten 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.



Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-105

Studie: VX17-445-105

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle            | Kürzel |
|----------------------------------------|--------|
| Studienbericht der Studie VX17-445-105 | 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:

einarmige Verlängerungsstudie

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:

Es handelt sich um die Weiterbehandlung von > 99 % der in Studie VX17-445-102 randomisierten Patienten. Deren Vergleichbarkeit war bei Baseline dieser Studie gegeben. Nach 24 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bzw. Placebo ist diese Vergleichbarkeit nicht mehr als vollständig erhalten anzusehen.

### 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 sich um eine offene, nicht verblindete Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns nach Vorgabe des G-BA als hoch verzerrt eingestuft wird.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:**

- **Morbidität:** absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24 der Verlängerung
- **Morbidität:** Veränderung des BMI zu Woche 24 der Verlängerung
- **Morbidität:** Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 der Verlängerung
- **Morbidität:** absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 der Verlängerung
- **Morbidität:** Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
- **Morbidität:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24 der Verlängerung
- **Mortalität** bis Woche 24 der Verlängerung
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 der Verlängerung
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 der Verlängerung, die zum Therapieabbruch geführt hatten

**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:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

*Zulässige Gründe sind:*

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.



- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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: Zusatzanalysen der Studie VX17-445-103**

Table 2.1.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4  
Full Analysis Set

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 60.18 (14.36)     | 61.61 (15.44)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 49                | 53                    |
| mean (SD)                        | 60.68 (15.43)     | 72.27 (15.54)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 49                | 53                    |
| mean (SD)                        | 0.65 (4.16)       | 9.82 (7.87)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 49                | 53                    |
| LS mean (SE)                     | 0.41 (0.94)       | 10.43 (0.91)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.45, 2.27)     | (8.62, 12.23)         |
| P-value within Treatment         | 0.6605            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.01 (7.42, 12.61)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.51 (0.22)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.06, 1.95)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-mmrm-abs-ppfev-wk4.sas

Creation: 05MAR2020 0:23

Table 2.1.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4  
Full Analysis Set

|                                | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 1 (1.92)                   | 18 (32.73)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | 17.0279 (2.3734, 122.1643)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | 0.0048                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | 28.4182 (3.5018, 230.6204)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | 0.0017                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.  
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.3  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4  
Full Analysis Set

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 21.88 (4.12)      | 21.75 (3.19)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 21.81 (4.25)      | 22.27 (3.12)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | -0.07 (0.44)      | 0.52 (0.55)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | -0.07 (0.07)      | 0.53 (0.07)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.21, 0.06)     | (0.39, 0.66)          |
| P-value within Treatment         | 0.2968            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.60 (0.41, 0.79)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.20 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.79, 1.61)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4.sas

Creation: 05MAR2020 0:24

Table 2.1.5  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4  
Full Analysis Set

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 52                | 54                      |
| mean (SD)                        | 90.05 (12.30)     | 91.35 (10.99)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 48                | 54                      |
| mean (SD)                        | 92.25 (11.31)     | 47.97 (19.48)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 48                | 54                      |
| mean (SD)                        | 1.82 (8.50)       | -43.38 (15.56)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 48                | 54                      |
| LS mean (SE)                     | 1.73 (1.82)       | -43.40 (1.74)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.88, 5.34)     | (-46.85, -39.96)        |
| P-value within Treatment         | 0.3439            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -45.13 (-50.12, -40.14) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.53 (0.32)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-4.16, -2.90)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sw-mmrm-abs-wk4.sas

Creation: 05MAR2020 0:24



Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 72.60 (17.88)     | 70.56 (16.18)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 71.26 (19.54)     | 86.48 (9.12)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | -1.34 (13.22)     | 15.93 (15.77)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | -1.42 (2.02)      | 16.01 (1.96)          |
| 95% CI of LS mean                | (-5.42, 2.58)     | (12.12, 19.90)        |
| P-value within Treatment         | 0.4829            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 17.43 (11.85, 23.02)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.19 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.78, 1.60)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 86.11 (21.88)     | 80.00 (20.67)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 85.90 (23.71)     | 82.22 (19.78)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | -0.21 (9.46)      | 2.22 (11.79)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | -0.21 (1.50)      | 2.22 (1.46)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.18, 2.77)     | (-0.68, 5.11)         |
| P-value within Treatment         | 0.8901            | 0.1317                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.42 (-1.73, 6.58)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2496                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.22 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.16, 0.60)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2508                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 80.34 (22.72)     | 83.03 (18.50)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 80.56 (25.17)     | 84.04 (16.11)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 0.21 (16.54)      | 1.01 (14.23)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | 0.16 (2.15)       | 1.06 (2.09)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.11, 4.43)     | (-3.09, 5.22)         |
| P-value within Treatment         | 0.9420            | 0.6125                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.91 (-5.05, 6.86)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.7634                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.06 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.32, 0.44)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.7634                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 89.96 (16.79)     | 89.09 (19.77)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 89.74 (17.16)     | 95.35 (11.45)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | -0.21 (13.29)     | 6.26 (16.25)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | -0.40 (1.99)      | 6.44 (1.94)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.36, 3.55)     | (2.60, 10.29)         |
| P-value within Treatment         | 0.8396            | 0.0012                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.85 (1.33, 12.36)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0155                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.47 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.09, 0.86)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0168                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 80.32 (17.84)     | 82.09 (14.74)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 81.44 (16.97)     | 84.92 (13.47)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 1.12 (9.26)       | 2.83 (7.70)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | 1.07 (1.18)       | 2.88 (1.14)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.26, 3.40)     | (0.61, 5.15)          |
| P-value within Treatment         | 0.3643            | 0.0133                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.81 (-1.44, 5.06)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2727                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.21 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.17, 0.59)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2738                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 61.62 (23.17)     | 63.49 (20.29)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 61.62 (23.53)     | 72.79 (21.04)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (14.58)      | 9.30 (13.67)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| LS mean (SE)                     | -0.51 (2.19)      | 9.00 (2.05)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.86, 3.84)     | (4.93, 13.07)         |
| P-value within Treatment         | 0.8158            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.51 (3.63, 15.40)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0018                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.65 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.23, 1.07)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0026                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 76.31 (24.49)     | 75.15 (24.04)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 74.44 (26.38)     | 84.97 (17.96)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | -1.87 (11.59)     | 9.82 (15.19)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | -1.91 (1.90)      | 9.86 (1.85)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.68, 1.87)     | (6.19, 13.53)         |
| P-value within Treatment         | 0.3186            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.77 (6.50, 17.04)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.85 (0.20)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.45, 1.25)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 78.98 (17.19)     | 80.44 (19.88)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 79.73 (17.65)     | 87.24 (14.94)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 0.76 (13.06)      | 6.80 (10.44)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| LS mean (SE)                     | 0.82 (1.83)       | 6.84 (1.71)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.82, 4.46)     | (3.45, 10.23)         |
| P-value within Treatment         | 0.6540            | 0.0001                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.01 (1.11, 10.91)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0167                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.50 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.08, 0.91)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0200                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas



Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 73.52 (16.30)     | 67.89 (17.75)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 75.08 (16.26)     | 74.65 (16.98)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 1.56 (9.88)       | 6.76 (12.11)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | 1.46 (1.53)       | 6.85 (1.49)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.58, 4.49)     | (3.90, 9.80)          |
| P-value within Treatment         | 0.3428            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.39 (1.16, 9.63)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0131                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.49 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.10, 0.87)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0144                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 58.55 (21.46)     | 59.39 (20.42)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 58.97 (24.26)     | 63.03 (21.60)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| mean (SD)                        | 0.43 (14.08)      | 3.64 (13.53)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 52                | 55                    |
| LS mean (SE)                     | 0.35 (1.94)       | 3.71 (1.88)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.49, 4.18)     | (-0.02, 7.45)         |
| P-value within Treatment         | 0.8584            | 0.0512                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.37 (-1.99, 8.72)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2153                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.24 (0.19)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.14, 0.62)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2167                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 60.61 (19.88)     | 61.39 (17.57)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 57.58 (19.75)     | 70.58 (16.06)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | -3.03 (15.36)     | 9.18 (15.71)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| LS mean (SE)                     | -3.57 (2.42)      | 8.92 (2.26)           |
| 95% CI of LS mean                | (-8.39, 1.24)     | (4.43, 13.40)         |
| P-value within Treatment         | 0.1437            | 0.0002                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 12.49 (6.01, 18.97)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0002                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.78 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.35, 1.20)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0005                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas

Table 2.1.10.1  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 52 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 81.82 (28.26)     | 78.23 (33.02)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | 77.27 (31.15)     | 85.71 (26.35)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| mean (SD)                        | -4.55 (15.40)     | 7.48 (24.78)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 44                | 49                    |
| LS mean (SE)                     | -5.05 (3.16)      | 7.46 (2.94)           |
| 95% CI of LS mean                | (-11.33, 1.24)    | (1.62, 13.29)         |
| P-value within Treatment         | 0.1143            | 0.0129                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 12.50 (4.07, 20.93)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0041                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.60 (0.21)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.18, 1.02)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0056                |

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.  
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
-N/C: model does not converge.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:24

Table 2.1.11  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set

|                               | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 17 (32.69)                 | 42 (76.36)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.4066 (1.6068, 3.6046)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | <0.0001                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 7.7921 (3.1472, 19.2922)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | <0.0001                        |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.4429 (0.2788, 0.6070)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | <0.0001                        |

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.  
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> at Week 4  
Full Analysis Set

| Subgroup                                                                                            | P-value for Interaction |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1]                                  | 0.0912                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                                                      | 0.0254                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                                                           | 0.0996                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                                                               | 0.3481                  |
| Prior use of inhaled antibiotics (Yes vs. No) [1]                                                   | 0.6259                  |
| Prior use of domase alfa (Yes vs. No) [1]                                                           | -                       |
| Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No) [1]                                                | -                       |
| Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No) [1]                                             | 0.3925                  |
| Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No) [1]                                               | 0.3882                  |
| Prior use of azithromycin (Yes vs. No) [1]                                                          | 0.9459                  |
| Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Negative vs. Positive) [1] | 0.4034                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '- '.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 53.22 (9.32)      | 52.81 (10.05)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 37                | 35                    |
| mean (SD)                        | 53.79 (10.17)     | 64.69 (12.94)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 37                | 35                    |
| mean (SD)                        | 0.22 (4.49)       | 11.11 (8.46)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 37                | 35                    |
| LS mean (SE)                     | 0.55 (1.14)       | 11.74 (1.16)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.72, 2.82)     | (9.44, 14.05)         |
| P-value within Treatment         | 0.6296            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.19 (7.96, 14.43)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.61 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.07, 2.15)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 79.05 (6.04)      | 79.69 (5.42)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 12                | 18                    |
| mean (SD)                        | 81.93 (6.88)      | 86.99 (7.49)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 12                | 18                    |
| mean (SD)                        | 1.97 (2.65)       | 7.31 (6.01)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 12                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | 0.93 (1.49)       | 7.27 (1.27)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.12, 3.98)     | (4.66, 9.89)          |
| P-value within Treatment         | 0.5354            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.34 (2.32, 10.36)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0032                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.16 (0.39)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.36, 1.97)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0061                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening < 18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 65.02 (15.53)     | 68.25 (16.93)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 11                | 15                    |
| mean (SD)                        | 65.51 (17.35)     | 82.15 (13.74)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 11                | 15                    |
| mean (SD)                        | -0.17 (4.08)      | 12.04 (8.71)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 11                | 15                    |
| LS mean (SE)                     | 0.16 (2.07)       | 14.83 (1.97)          |
| 95% CI of LS mean                | (-4.08, 4.40)     | (10.78, 18.88)        |
| P-value within Treatment         | 0.9383            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 14.67 (8.98, 20.36)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.94 (0.47)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.97, 2.91)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0004                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening ≥ 18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 58.39 (13.69)     | 58.88 (14.13)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 38                    |
| mean (SD)                        | 59.28 (14.78)     | 68.36 (14.58)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 38                    |
| mean (SD)                        | 0.89 (4.20)       | 8.94 (7.45)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 38                    |
| LS mean (SE)                     | 0.64 (1.01)       | 9.01 (1.00)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.37, 2.65)     | (7.01, 11.00)         |
| P-value within Treatment         | 0.5293            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.37 (5.55, 11.18)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.34 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.84, 1.84)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Male

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 60.38 (15.61)     | 62.56 (15.85)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 23                | 23                    |
| mean (SD)                        | 61.32 (16.87)     | 71.15 (15.06)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 23                | 23                    |
| mean (SD)                        | 0.09 (4.46)       | 7.53 (6.44)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 23                | 23                    |
| LS mean (SE)                     | 0.62 (1.20)       | 8.13 (1.19)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.79, 3.03)     | (5.73, 10.54)         |
| P-value within Treatment         | 0.6052            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.51 (4.10, 10.92)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.29 (0.32)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.65, 1.93)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0002                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Female

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 60.01 (13.48)     | 60.87 (15.34)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 26                | 30                    |
| mean (SD)                        | 60.11 (14.34)     | 73.13 (16.10)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 26                | 30                    |
| mean (SD)                        | 1.15 (3.88)       | 11.57 (8.50)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 26                | 30                    |
| LS mean (SE)                     | 0.20 (1.40)       | 12.17 (1.32)          |
| 95% CI of LS mean                | (-2.61, 3.01)     | (9.52, 14.82)         |
| P-value within Treatment         | 0.8856            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.97 (8.11, 15.82)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.64 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.03, 2.26)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = North America

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 60.32 (15.22)     | 63.86 (14.92)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 32                | 33                    |
| mean (SD)                        | 60.22 (16.56)     | 74.94 (15.17)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 32                | 33                    |
| mean (SD)                        | 0.41 (4.50)       | 10.31 (8.32)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 32                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | 0.06 (1.21)       | 10.82 (1.20)          |
| 95% CI of LS mean                | (-2.37, 2.48)     | (8.41, 13.23)         |
| P-value within Treatment         | 0.9620            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.76 (7.34, 14.19)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.54 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.98, 2.10)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = Europe

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 59.93 (13.12)     | 57.96 (15.94)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 17                | 20                    |
| mean (SD)                        | 61.54 (13.46)     | 67.85 (15.50)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 17                | 20                    |
| mean (SD)                        | 1.11 (3.51)       | 9.02 (7.20)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 17                | 20                    |
| LS mean (SE)                     | 0.94 (1.52)       | 9.65 (1.45)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.16, 4.04)     | (6.70, 12.60)         |
| P-value within Treatment         | 0.5415            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.71 (4.44, 12.98)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0002                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.33 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.61, 2.06)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0007                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled antibiotics = Yes

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 35 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 35                    |
| mean (SD)                        | 56.57 (13.78)     | 58.21 (15.86)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 33                    |
| mean (SD)                        | 56.52 (14.79)     | 68.93 (16.49)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 33                    |
| mean (SD)                        | -0.06 (4.86)      | 9.57 (7.33)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | -0.46 (1.25)      | 10.18 (1.12)          |
| 95% CI of LS mean                | (-2.97, 2.06)     | (7.93, 12.42)         |
| P-value within Treatment         | 0.7181            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.63 (7.30, 13.96)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.61 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.02, 2.19)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled antibiotics = No

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 20 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 20                    |
| mean (SD)                        | 64.38 (14.15)     | 67.55 (13.01)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 21                | 20                    |
| mean (SD)                        | 66.22 (14.81)     | 77.78 (12.31)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 21                | 20                    |
| mean (SD)                        | 1.59 (2.82)       | 10.22 (8.87)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 21                | 20                    |
| LS mean (SE)                     | 1.56 (1.41)       | 11.03 (1.55)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.29, 4.40)     | (7.89, 14.16)         |
| P-value within Treatment         | 0.2753            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.47 (5.35, 13.60)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.39 (0.34)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.69, 2.08)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0002                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of domase alfa = Yes

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 48  | N = 51      |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-mmrm-abs-ppfev-wk4-sub.sas

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of domase alfa = No

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 4   | N = 4       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-mmrm-abs-ppfev-wk4-sub.sas

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled bronchodilator = Yes

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 47  | N = 54      |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-mmrm-abs-ppfev-wk4-sub.sas

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled bronchodilator = No

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 5   | N = 1       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-mmrm-abs-ppfev-wk4-sub.sas

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled hypertonic saline = Yes

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 41 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 38 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 41                | 38                    |
| mean (SD)                        | 61.00 (14.88)     | 61.58 (15.90)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 36                    |
| mean (SD)                        | 62.17 (15.71)     | 72.76 (16.54)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 36                    |
| mean (SD)                        | 1.30 (3.91)       | 9.95 (8.26)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 36                    |
| LS mean (SE)                     | 1.26 (1.07)       | 10.41 (1.11)          |
| 95% CI of LS mean                | (-0.87, 3.39)     | (8.20, 12.63)         |
| P-value within Treatment         | 0.2421            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.15 (6.07, 12.24)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.37 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.86, 1.88)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled hypertonic saline = No

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 11 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 17 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 11                | 17                    |
| mean (SD)                        | 57.10 (12.34)     | 61.67 (14.85)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 11                | 17                    |
| mean (SD)                        | 55.51 (13.85)     | 71.23 (13.58)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 11                | 17                    |
| mean (SD)                        | -1.59 (4.37)      | 9.55 (7.21)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 11                | 17                    |
| LS mean (SE)                     | -1.61 (1.86)      | 8.91 (1.54)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.46, 2.23)     | (5.73, 12.09)         |
| P-value within Treatment         | 0.3950            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.52 (5.39, 15.66)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0003                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.63 (0.43)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.73, 2.52)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0009                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled corticosteroids = Yes

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 36 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 36                    |
| mean (SD)                        | 57.75 (14.34)     | 60.59 (15.70)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 27                | 35                    |
| mean (SD)                        | 59.35 (14.61)     | 70.94 (16.61)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 27                | 35                    |
| mean (SD)                        | 0.96 (4.26)       | 9.77 (7.39)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 27                | 35                    |
| LS mean (SE)                     | 1.01 (1.24)       | 10.57 (1.09)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.48, 3.50)     | (8.38, 12.75)         |
| P-value within Treatment         | 0.4188            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.55 (6.24, 12.86)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.46 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.89, 2.03)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of inhaled corticosteroids = No

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 19 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 19                    |
| mean (SD)                        | 63.01 (14.16)     | 63.53 (15.17)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 18                    |
| mean (SD)                        | 62.31 (16.57)     | 74.85 (13.27)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 18                    |
| mean (SD)                        | 0.26 (4.09)       | 9.92 (8.96)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -0.06 (1.49)      | 10.70 (1.68)          |
| 95% CI of LS mean                | (-3.09, 2.97)     | (7.29, 14.11)         |
| P-value within Treatment         | 0.9688            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.76 (6.21, 15.30)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.49 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.78, 2.21)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0001                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of azithromycin = Yes

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 25 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 33 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 25                | 33                    |
| mean (SD)                        | 59.69 (12.45)     | 60.47 (15.17)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 25                | 32                    |
| mean (SD)                        | 60.45 (12.65)     | 71.24 (15.40)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 25                | 32                    |
| mean (SD)                        | 0.77 (3.22)       | 10.08 (7.23)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 25                | 32                    |
| LS mean (SE)                     | 0.63 (1.16)       | 10.41 (1.01)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.69, 2.94)     | (8.39, 12.44)         |
| P-value within Treatment         | 0.5907            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.79 (6.71, 12.87)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.68 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.07, 2.30)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Prior use of azithromycin = No

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 27 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 22 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 27                | 22                    |
| mean (SD)                        | 60.63 (16.16)     | 63.31 (16.04)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 21                    |
| mean (SD)                        | 60.91 (18.15)     | 73.83 (16.01)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 21                    |
| mean (SD)                        | 0.53 (5.02)       | 9.42 (8.93)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 0.16 (1.58)       | 10.59 (1.74)          |
| 95% CI of LS mean                | (-3.03, 3.34)     | (7.07, 14.11)         |
| P-value within Treatment         | 0.9221            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.43 (5.68, 15.18)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.31 (0.32)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.65, 1.96)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0002                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 21 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 21                | 16                    |
| mean (SD)                        | 65.55 (16.04)     | 67.68 (14.55)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 18                | 16                    |
| mean (SD)                        | 67.09 (17.70)     | 76.30 (15.16)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 18                | 16                    |
| mean (SD)                        | 1.04 (3.34)       | 8.62 (8.84)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 18                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.72 (1.64)       | 8.87 (1.84)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.62, 4.05)     | (5.12, 12.62)         |
| P-value within Treatment         | 0.6643            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.16 (3.28, 13.03)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0018                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.12 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.38, 1.85)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0042                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 31 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 31                | 39                    |
| mean (SD)                        | 56.54 (12.04)     | 59.12 (15.28)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 31                | 37                    |
| mean (SD)                        | 56.96 (12.81)     | 70.52 (15.58)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 31                | 37                    |
| mean (SD)                        | 0.42 (4.60)       | 10.34 (7.48)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 31                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 0.38 (1.18)       | 11.04 (1.04)          |
| 95% CI of LS mean                | (-1.99, 2.74)     | (8.97, 13.11)         |
| P-value within Treatment         | 0.7505            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.66 (7.57, 13.76)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.64 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (1.08, 2.20)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> at Week 4  
Full Analysis Set

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction based on Relative Risk |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | N/A                                            |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | N/A                                            |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | N/C                                            |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | N/C                                            |

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
-[1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment\*subgroup, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial, link: log.  
-[2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment\*subgroup, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates; Distribution: binomial, link: log.  
- If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-N/C: model does not converge.  
-N/A: model not stable due to zero count cell(s).

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev-resp-wk4-int.sas

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|                                | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 1 (2.63)                   | 13 (35.14)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | 13.8225 (1.9424, 98.3625)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | 0.0087                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | 22.6384 (2.6364, 194.3919)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | 0.0045                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | 0.2960 (0.1125, 0.4795)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | 0.0016                         |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|                                | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 0                          | 5 (27.78)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening < 18 years

|                                | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 0                          | 9 (56.25)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-sp-abs-ppfev-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19



Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening ≥ 18 years

|                                | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 1 (2.63)                   | 9 (23.08)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | 8.8051 (1.1755, 65.9535)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | 0.0342                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | 11.4421 (1.3617, 96.1484)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | 0.0248                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Male

|                                | TEZ/IVA<br>N = 24<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 0                          | 4 (16.67)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Female

|                                | TEZ/IVA<br>N = 28<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 1 (3.57)                   | 14 (45.16)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | 13.1353 (1.8578, 92.8731)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | 0.0099                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | 25.4633 (2.9184, 222.1680)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | 0.0034                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = North America

|                                | TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 1 (3.03)                   | 13 (38.24)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | 12.3115 (1.7072, 88.7861)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | 0.0128*                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | 30.2127 (2.9402, 310.4611)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | 0.0041                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.  
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.  
-If the result is not estimable, display "-".  
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2  
≥10% Absolute Change from Baseline in ppFEV<sub>1</sub> (percentage points) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = Europe

|                                | TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥10% Absolute Change at Week 4 | 0                          | 5 (23.81)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)    |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]        | -                          | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)       |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]        | -                          | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)  |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]        | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4  
Full Analysis Set

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.2975                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.1320                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.4208                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.3208                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 21.27 (3.66)      | 21.42 (3.33)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 21.20 (3.76)      | 22.05 (3.28)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | -0.08 (0.44)      | 0.63 (0.57)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | -0.08 (0.08)      | 0.63 (0.08)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.24, 0.09)     | (0.46, 0.79)          |
| P-value within Treatment         | 0.3613            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.70 (0.47, 0.93)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.38 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.87, 1.88)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 23.51 (4.94)      | 22.43 (2.84)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 23.48 (5.16)      | 22.72 (2.80)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.03 (0.44)      | 0.29 (0.46)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -0.03 (0.12)      | 0.29 (0.11)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.28, 0.21)     | (0.08, 0.51)          |
| P-value within Treatment         | 0.7919            | 0.0094                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.33 (0.00, 0.65)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0510                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.71 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.02, 1.44)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0577                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27



Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening < 18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 18.84 (2.68)      | 19.55 (2.35)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 18.61 (2.71)      | 20.16 (2.13)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -0.22 (0.40)      | 0.61 (0.63)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -0.16 (0.13)      | 0.72 (0.12)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.43, 0.11)     | (0.47, 0.98)          |
| P-value within Treatment         | 0.2263            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.88 (0.52, 1.25)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.74 (0.42)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.88, 2.60)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0003                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening ≥ 18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 23.00 (4.01)      | 22.65 (3.07)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 22.99 (4.13)      | 23.13 (3.07)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -0.01 (0.44)      | 0.48 (0.53)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -0.02 (0.08)      | 0.47 (0.08)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.18, 0.14)     | (0.32, 0.63)          |
| P-value within Treatment         | 0.8072            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.49 (0.27, 0.71)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.00 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.52, 1.48)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Male

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 22.81 (5.14)      | 22.46 (3.28)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 22.81 (5.25)      | 22.90 (3.16)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (0.47)       | 0.44 (0.55)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 0.00 (0.10)       | 0.45 (0.10)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.21, 0.22)     | (0.24, 0.66)          |
| P-value within Treatment         | 0.9626            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.44 (0.14, 0.74)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0045                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.85 (0.30)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.25, 1.45)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0063                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Female

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 21.08 (2.84)      | 21.20 (3.06)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 20.95 (3.00)      | 21.78 (3.06)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -0.12 (0.41)      | 0.58 (0.56)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -0.13 (0.09)      | 0.58 (0.09)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.31, 0.05)     | (0.41, 0.75)          |
| P-value within Treatment         | 0.1436            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.71 (0.46, 0.96)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.48 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.89, 2.06)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = North America

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 22.52 (4.43)      | 22.18 (3.13)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 22.39 (4.66)      | 22.66 (3.12)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -0.12 (0.45)      | 0.48 (0.58)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -0.13 (0.09)      | 0.50 (0.09)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.31, 0.05)     | (0.32, 0.68)          |
| P-value within Treatment         | 0.1506            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.63 (0.38, 0.89)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.20 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.67, 1.72)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.3.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m<sup>2</sup>) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = Europe

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 20.76 (3.32)      | 21.04 (3.23)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 20.80 (3.31)      | 21.63 (3.10)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 0.04 (0.40)       | 0.59 (0.51)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 0.02 (0.10)       | 0.56 (0.10)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.18, 0.22)     | (0.37, 0.76)          |
| P-value within Treatment         | 0.8391            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.54 (0.26, 0.82)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0003                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.22 (0.34)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.54, 1.91)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0009                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-vs-mmrm-abs-bmi-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:27

Table 2.2.5.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4  
Full Analysis Set

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.6524                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.5935                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.3225                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.3926                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '- '.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 38                | 37                      |
| mean (SD)                        | 89.86 (12.57)     | 91.50 (11.17)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 35                | 37                      |
| mean (SD)                        | 92.83 (10.86)     | 47.73 (20.63)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 35                | 37                      |
| mean (SD)                        | 2.30 (8.28)       | -43.77 (16.02)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 35                | 37                      |
| LS mean (SE)                     | 2.38 (2.18)       | -43.74 (2.14)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.97, 6.72)     | (-48.01, -39.48)        |
| P-value within Treatment         | 0.2793            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -46.12 (-52.21, -40.03) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.53 (0.38)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-4.27, -2.78)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 14                | 17                      |
| mean (SD)                        | 90.57 (11.97)     | 91.03 (10.93)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 13                | 17                      |
| mean (SD)                        | 90.69 (12.79)     | 48.50 (17.30)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 13                | 17                      |
| mean (SD)                        | 0.54 (9.29)       | -42.53 (14.94)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 13                | 17                      |
| LS mean (SE)                     | 0.17 (3.22)       | -43.10 (2.89)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.43, 6.76)     | (-49.03, -37.16)        |
| P-value within Treatment         | 0.9592            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -43.26 (-52.15, -34.38) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.57 (0.58)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-4.77, -2.38)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening < 18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 14                | 15                      |
| mean (SD)                        | 89.86 (9.99)      | 86.77 (11.22)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 13                | 15                      |
| mean (SD)                        | 89.12 (9.68)      | 41.77 (15.64)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 13                | 15                      |
| mean (SD)                        | -0.27 (10.08)     | -45.00 (11.47)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 13                | 15                      |
| LS mean (SE)                     | -0.74 (3.01)      | -45.02 (2.96)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.93, 5.46)     | (-51.11, -38.94)        |
| P-value within Treatment         | 0.8092            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -44.29 (-52.75, -35.83) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.84 (0.63)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-5.14, -2.54)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 38                | 39                      |
| mean (SD)                        | 90.12 (13.17)     | 93.12 (10.52)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 35                | 39                      |
| mean (SD)                        | 93.41 (11.78)     | 50.36 (20.45)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 35                | 39                      |
| mean (SD)                        | 2.60 (7.86)       | -42.76 (16.96)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 35                | 39                      |
| LS mean (SE)                     | 2.84 (2.27)       | -42.58 (2.17)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.68, 7.37)     | (-46.92, -38.25)        |
| P-value within Treatment         | 0.2143            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -45.43 (-51.67, -39.18) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.33 (0.36)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-4.04, -2.61)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Male

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 24                | 24                      |
| mean (SD)                        | 92.27 (11.62)     | 90.83 (12.24)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 23                | 24                      |
| mean (SD)                        | 95.54 (9.51)      | 50.17 (21.04)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 23                | 24                      |
| mean (SD)                        | 2.74 (8.41)       | -40.67 (16.82)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 23                | 24                      |
| LS mean (SE)                     | 2.96 (2.89)       | -40.69 (2.82)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.87, 8.78)     | (-46.38, -35.00)        |
| P-value within Treatment         | 0.3117            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -43.65 (-51.79, -35.51) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.10 (0.43)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-3.97, -2.24)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Sex = Female

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 28                | 30                      |
| mean (SD)                        | 88.14 (12.75)     | 91.77 (10.08)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 25                | 30                      |
| mean (SD)                        | 89.22 (12.16)     | 46.22 (18.32)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 25                | 30                      |
| mean (SD)                        | 0.98 (8.67)       | -45.55 (14.39)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 25                | 30                      |
| LS mean (SE)                     | 1.14 (2.38)       | -45.52 (2.21)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.63, 5.91)     | (-49.96, -41.09)        |
| P-value within Treatment         | 0.6337            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -46.66 (-53.17, -40.15) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.83 (0.45)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-4.74, -2.92)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = North America

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 33                | 33                      |
| mean (SD)                        | 91.18 (12.61)     | 90.70 (10.12)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 30                | 33                      |
| mean (SD)                        | 93.62 (11.36)     | 47.67 (21.44)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 30                | 33                      |
| mean (SD)                        | 1.52 (9.22)       | -43.03 (17.58)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 30                | 33                      |
| LS mean (SE)                     | 1.76 (2.60)       | -43.04 (2.52)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.45, 6.96)     | (-48.08, -37.99)        |
| P-value within Treatment         | 0.5024            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -44.79 (-52.03, -37.55) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -3.08 (0.37)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-3.82, -2.34)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) at Week 4 by Subgroups  
Full Analysis Set  
Region = Europe

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21   |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Baseline                         |                   |                         |
| n                                | 19                | 21                      |
| mean (SD)                        | 88.08 (11.82)     | 92.38 (12.43)           |
| Week 4                           |                   |                         |
| n                                | 18                | 21                      |
| mean (SD)                        | 89.97 (11.18)     | 48.45 (16.44)           |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                         |
| n                                | 18                | 21                      |
| mean (SD)                        | 2.33 (7.38)       | -43.93 (12.11)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                         |
| n                                | 18                | 21                      |
| LS mean (SE)                     | 2.22 (2.26)       | -43.83 (2.14)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.36, 6.79)     | (-48.17, -39.49)        |
| P-value within Treatment         | 0.3327            | <0.0001                 |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -46.05 (-52.33, -39.76) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001                 |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -4.65 (0.61)            |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-5.89, -3.41)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001                 |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.3572                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.3090                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.0375                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.3582                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.1569                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.3057                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.4363                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.1291                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.2423                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.6542                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.5840                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.3494                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.3833                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.4892                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.0192                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.9440                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.8404                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.5386                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.5854                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.8133                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.6404                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.5335                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.6543                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.6880                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '- '.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.4744                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.2780                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.0332                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.4679                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.1400                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.3416                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.8183                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.1829                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.9423                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.7101                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.3799                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.1019                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.



Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.5730                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.3326                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.5034                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.6668                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '- '.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.6248                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.6603                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.3649                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.2244                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2] P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight

| Subgroup                                                           | P-value for Interaction |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) [1] | 0.2057                  |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years) [2]                     | 0.5194                  |
| Sex (Male vs. Female) [1]                                          | 0.2015                  |
| Region (North America vs. Europe) [1]                              | 0.2472                  |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.

-[1]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.

-[2]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment\*visit, and treatment\*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates.

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 67.62 (17.14)     | 68.32 (16.41)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 66.08 (19.03)     | 85.99 (9.56)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | -1.54 (14.85)     | 17.67 (17.05)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | -1.62 (2.59)      | 17.76 (2.62)          |
| 95% CI of LS mean                | (-6.78, 3.54)     | (12.54, 22.99)        |
| P-value within Treatment         | 0.5325            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 19.39 (12.04, 26.73)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.20 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.71, 1.70)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 86.11 (12.23)     | 75.15 (15.08)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 85.32 (13.27)     | 87.50 (8.32)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (7.58)      | 12.35 (12.43)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -0.64 (2.85)      | 12.23 (2.51)          |
| 95% CI of LS mean                | (-6.47, 5.19)     | (7.09, 17.37)         |
| P-value within Treatment         | 0.8237            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 12.87 (5.08, 20.65)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0021                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.18 (0.38)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.41, 1.95)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0040                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 83.53 (19.47)     | 76.91 (12.62)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 82.94 (16.77)     | 85.42 (7.95)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -0.60 (13.83)     | 8.51 (12.32)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.20 (3.54)       | 9.93 (3.42)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.06, 7.46)     | (2.93, 16.92)         |
| P-value within Treatment         | 0.9554            | 0.0071                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.73 (-0.14, 19.60)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0531                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.70 (0.37)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.05, 1.45)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0663                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 68.57 (15.68)     | 67.95 (16.88)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 66.96 (18.89)     | 86.92 (9.62)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -1.61 (13.17)     | 18.97 (16.15)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -1.51 (2.42)      | 19.05 (2.38)          |
| 95% CI of LS mean                | (-6.33, 3.31)     | (14.31, 23.80)        |
| P-value within Treatment         | 0.5349            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 20.56 (13.84, 27.29)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.37 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.87, 1.87)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 70.49 (18.42)     | 75.69 (13.01)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 69.44 (20.58)     | 85.07 (7.98)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | -1.04 (13.53)     | 9.38 (10.67)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | -1.07 (2.53)      | 9.34 (2.52)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.16, 4.02)     | (4.27, 14.42)         |
| P-value within Treatment         | 0.6752            | 0.0006                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.41 (3.21, 17.60)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0055                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.83 (0.30)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.23, 1.42)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0075                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 74.40 (17.54)     | 66.58 (17.43)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 72.82 (18.85)     | 87.58 (9.91)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -1.59 (13.19)     | 21.00 (17.31)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -1.35 (2.94)      | 21.07 (2.78)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.24, 4.53)     | (15.50, 26.64)        |
| P-value within Treatment         | 0.6467            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 22.43 (14.33, 30.53)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.43 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.85, 2.01)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 73.91 (17.66)     | 69.04 (15.92)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 71.55 (20.60)     | 85.98 (9.91)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -2.36 (11.37)     | 16.94 (15.45)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -2.65 (2.34)      | 17.50 (2.32)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.32, 2.02)     | (12.86, 22.13)        |
| P-value within Treatment         | 0.2616            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 20.14 (13.55, 26.74)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.48 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.93, 2.02)          |
| Hedge's P-value                  |                   | <0.0001               |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 70.32 (18.52)     | 73.02 (16.67)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 70.76 (18.08)     | 87.30 (7.84)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 0.44 (16.12)      | 14.29 (16.53)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 0.53 (3.82)       | 14.32 (3.66)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.21, 8.28)     | (6.89, 21.74)         |
| P-value within Treatment         | 0.8894            | 0.0004                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.78 (3.07, 24.49)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0131                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.81 (0.32)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.15, 1.46)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0169                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 83.63 (23.21)     | 81.08 (20.43)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 83.63 (25.28)     | 81.68 (20.66)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (10.65)      | 0.60 (10.46)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 0.03 (1.70)       | 0.57 (1.72)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.35, 3.42)     | (-2.86, 3.99)         |
| P-value within Treatment         | 0.9839            | 0.7432                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.53 (-4.29, 5.35)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8267                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.05 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.41, 0.51)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8266                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 92.86 (16.66)     | 77.78 (21.56)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 92.06 (18.19)     | 83.33 (18.38)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (5.27)      | 5.56 (13.87)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -0.96 (3.04)      | 5.68 (2.68)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.18, 5.26)     | (0.20, 11.17)         |
| P-value within Treatment         | 0.7544            | 0.0428                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.64 (-1.66, 14.95)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.1124                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.57 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.15, 1.29)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.1185                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 90.48 (17.89)     | 81.94 (22.91)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 92.86 (18.29)     | 81.25 (25.25)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 2.38 (7.77)       | -0.69 (13.13)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 2.03 (3.02)       | -1.32 (2.92)          |
| 95% CI of LS mean                | (-4.17, 8.23)     | (-7.31, 4.66)         |
| P-value within Treatment         | 0.5080            | 0.6539                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -3.35 (-11.78, 5.07)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4213                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.28 (0.36)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-1.02, 0.45)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4354                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 84.50 (23.18)     | 79.20 (19.94)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 83.33 (25.15)     | 82.62 (17.44)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -1.17 (9.93)      | 3.42 (11.16)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -1.26 (1.74)      | 3.35 (1.71)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.72, 2.20)     | (-0.06, 6.75)         |
| P-value within Treatment         | 0.4708            | 0.0540                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.61 (-0.22, 9.43)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0611                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.43 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.03, 0.88)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0656                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 83.80 (24.73)     | 74.07 (22.86)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 85.19 (23.78)     | 76.39 (21.31)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 1.39 (8.86)       | 2.31 (11.34)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 1.58 (2.12)       | 2.31 (2.11)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.68, 5.85)     | (-1.94, 6.56)         |
| P-value within Treatment         | 0.4584            | 0.2790                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.73 (-5.30, 6.76)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8089                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.07 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.50, 0.64)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8087                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 88.10 (19.35)     | 84.59 (17.84)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 86.51 (24.07)     | 86.74 (17.55)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -1.59 (9.90)      | 2.15 (12.31)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -1.49 (2.16)      | 2.17 (2.04)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.81, 2.83)     | (-1.93, 6.26)         |
| P-value within Treatment         | 0.4921            | 0.2936                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.66 (-2.29, 9.61)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2232                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.32 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.20, 0.84)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2261                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 82.83 (24.07)     | 76.80 (22.78)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 81.48 (26.45)     | 80.72 (20.53)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -1.35 (10.67)     | 3.92 (12.20)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -1.33 (2.03)      | 3.88 (2.02)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.38, 2.73)     | (-0.14, 7.91)         |
| P-value within Treatment         | 0.5158            | 0.0584                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.21 (-0.52, 10.94)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0739                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.44 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.05, 0.93)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0766                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 91.81 (16.50)     | 85.19 (15.84)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 93.57 (15.85)     | 84.66 (18.75)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 1.75 (6.69)       | -0.53 (10.82)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 1.77 (2.11)       | -0.64 (2.02)          |
| 95% CI of LS mean                | (-2.50, 6.04)     | (-4.73, 3.45)         |
| P-value within Treatment         | 0.4070            | 0.7536                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -2.41 (-8.31, 3.50)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4144                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.26 (0.31)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.89, 0.38)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4169                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 79.53 (23.47)     | 82.88 (17.09)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 80.12 (23.42)     | 83.48 (16.69)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 0.58 (15.70)      | 0.60 (15.48)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 0.52 (2.50)       | 0.67 (2.54)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.47, 5.51)     | (-4.39, 5.72)         |
| P-value within Treatment         | 0.8359            | 0.7934                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.15 (-6.96, 7.25)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.9673                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.01 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.45, 0.46)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.9673                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 82.54 (21.22)     | 83.33 (21.64)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 81.75 (30.38)     | 85.19 (15.24)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (19.23)     | 1.85 (11.59)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -1.13 (4.11)      | 2.12 (3.62)           |
| 95% CI of LS mean                | (-9.56, 7.29)     | (-5.31, 9.54)         |
| P-value within Treatment         | 0.7844            | 0.5635                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.25 (-7.99, 14.50)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.5580                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.21 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.51, 0.92)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.5581                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 81.75 (24.89)     | 87.50 (19.40)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 80.16 (35.99)     | 88.19 (14.33)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -1.59 (21.73)     | 0.69 (13.74)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -2.20 (4.78)      | -0.40 (4.64)          |
| 95% CI of LS mean                | (-12.02, 7.62)    | (-9.91, 9.12)         |
| P-value within Treatment         | 0.6496            | 0.9326                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.80 (-11.52, 15.13)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.7834                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.10 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.63, 0.83)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.7894                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 79.82 (22.20)     | 81.20 (18.05)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 80.70 (20.45)     | 82.34 (16.66)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 0.88 (14.47)      | 1.14 (14.60)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | 0.50 (2.35)       | 0.83 (2.32)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.19, 5.18)     | (-3.78, 5.45)         |
| P-value within Treatment         | 0.8333            | 0.7202                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.34 (-6.21, 6.88)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.9188                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.02 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.43, 0.47)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.9192                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 85.19 (22.38)     | 87.04 (14.16)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 85.19 (20.64)     | 89.81 (13.48)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (14.65)      | 2.78 (11.47)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 0.00 (2.69)       | 3.14 (2.68)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.41, 5.41)     | (-2.25, 8.53)         |
| P-value within Treatment         | 0.9987            | 0.2471                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.13 (-4.51, 10.78)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4134                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.23 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.34, 0.81)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4143                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 76.19 (22.57)     | 79.93 (20.97)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 76.59 (28.26)     | 79.57 (16.75)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 0.40 (18.27)      | -0.36 (16.10)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | 0.63 (3.26)       | -0.32 (3.09)          |
| 95% CI of LS mean                | (-5.89, 7.16)     | (-6.50, 5.86)         |
| P-value within Treatment         | 0.8471            | 0.9177                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -0.95 (-9.94, 8.03)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8328                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.05 (0.26)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.57, 0.46)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8329                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 86.20 (19.45)     | 84.31 (15.50)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 85.86 (24.10)     | 85.62 (12.98)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -0.34 (13.75)     | 1.31 (15.66)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -0.39 (2.60)      | 1.53 (2.58)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.59, 4.80)     | (-3.62, 6.68)         |
| P-value within Treatment         | 0.8799            | 0.5555                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.92 (-5.40, 9.25)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.6021                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.13 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.36, 0.61)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.6018                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 70.18 (24.86)     | 80.95 (22.81)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 71.35 (24.93)     | 81.48 (20.29)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 1.17 (20.92)      | 0.53 (11.90)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 1.13 (3.95)       | 0.25 (3.79)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.88, 9.14)     | (-7.44, 7.93)         |
| P-value within Treatment         | 0.7759            | 0.9486                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -0.89 (-11.97, 10.20) |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8720                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.05 (0.31)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.68, 0.58)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8723                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 88.30 (17.89)     | 85.29 (22.38)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 88.89 (17.71)     | 94.29 (12.73)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 0.58 (15.05)      | 9.01 (17.54)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 0.59 (2.63)       | 9.00 (2.66)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.65, 5.83)     | (3.69, 14.31)         |
| P-value within Treatment         | 0.8224            | 0.0012                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.41 (0.95, 15.87)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0277                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.51 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.05, 0.98)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0301                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 94.44 (12.89)     | 96.91 (9.18)          |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 92.06 (15.97)     | 97.53 (8.13)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -2.38 (6.43)      | 0.62 (11.73)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -2.13 (2.51)      | 0.43 (2.21)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.27, 3.00)     | (-4.10, 4.95)         |
| P-value within Treatment         | 0.4022            | 0.8490                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.56 (-4.30, 9.42)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4513                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.27 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.45, 0.98)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4522                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 83.33 (23.37)     | 93.75 (13.44)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 82.54 (22.53)     | 92.36 (15.03)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (13.41)     | -1.39 (8.96)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.15 (2.89)       | 0.30 (2.80)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.77, 6.07)     | (-5.43, 6.04)         |
| P-value within Treatment         | 0.9583            | 0.9151                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.15 (-7.88, 8.18)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.9699                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.01 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.72, 0.74)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.9708                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 92.40 (13.20)     | 87.18 (21.71)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 92.40 (14.17)     | 96.58 (9.59)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (13.42)      | 9.40 (17.58)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -0.50 (2.52)      | 9.00 (2.49)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.53, 4.53)     | (4.05, 13.95)         |
| P-value within Treatment         | 0.8444            | 0.0005                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.50 (2.47, 16.52)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0087                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.60 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.14, 1.06)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0106                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 91.67 (17.10)     | 93.98 (13.10)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 94.44 (13.11)     | 94.91 (11.80)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 2.78 (8.19)       | 0.93 (4.54)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 2.88 (1.31)       | 1.08 (1.31)           |
| 95% CI of LS mean                | (0.24, 5.53)      | (-1.56, 3.71)         |
| P-value within Treatment         | 0.0332            | 0.4138                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -1.81 (-5.54, 1.93)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3353                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.28 (0.29)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.85, 0.30)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3369                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 88.49 (16.70)     | 85.30 (23.20)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 85.71 (19.33)     | 95.70 (11.36)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -2.78 (16.18)     | 10.39 (20.47)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -2.75 (3.37)      | 10.45 (3.19)          |
| 95% CI of LS mean                | (-9.50, 4.00)     | (4.05, 16.85)         |
| P-value within Treatment         | 0.4181            | 0.0018                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.20 (3.91, 22.50)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0062                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.73 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.20, 1.26)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0080                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 90.24 (16.84)     | 89.22 (19.63)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 89.23 (18.94)     | 93.79 (14.00)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -1.01 (11.57)     | 4.58 (13.15)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -1.28 (2.10)      | 5.12 (2.08)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.48, 2.91)     | (0.96, 9.28)          |
| P-value within Treatment         | 0.5438            | 0.0167                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.40 (0.48, 12.32)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0346                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.52 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.03, 1.01)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0372                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 89.47 (17.16)     | 88.89 (20.49)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 90.64 (13.99)     | 97.88 (4.47)          |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 1.17 (16.10)      | 8.99 (20.37)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 0.93 (4.08)       | 8.02 (3.91)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.35, 9.21)     | (0.09, 15.95)         |
| P-value within Treatment         | 0.8207            | 0.0476                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.09 (-4.36, 18.54)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2175                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.39 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.25, 1.02)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2224                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 80.64 (18.92)     | 80.79 (14.68)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 82.17 (17.74)     | 84.57 (13.41)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 1.54 (10.60)      | 3.78 (6.73)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 1.58 (1.46)       | 3.74 (1.48)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.33, 4.49)     | (0.78, 6.69)          |
| P-value within Treatment         | 0.2824            | 0.0138                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.15 (-1.99, 6.30)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3039                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.24 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.22, 0.69)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3054                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 79.46 (15.12)     | 84.77 (14.92)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 79.46 (15.12)     | 85.65 (13.97)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (3.85)       | 0.88 (9.30)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | 0.01 (2.07)       | 0.88 (1.82)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.23, 4.24)     | (-2.86, 4.61)         |
| P-value within Treatment         | 0.9977            | 0.6349                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.87 (-4.79, 6.53)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.7553                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.11 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.60, 0.82)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.7548                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 79.76 (17.94)     | 83.44 (14.82)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 82.02 (17.99)     | 86.09 (12.32)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 2.26 (6.49)       | 2.66 (8.15)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 2.64 (2.03)       | 3.33 (1.97)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.53, 6.81)     | (-0.71, 7.38)         |
| P-value within Treatment         | 0.2044            | 0.1024                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.69 (-4.96, 6.34)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8032                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.09 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.64, 0.82)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8091                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 80.53 (18.03)     | 81.54 (14.86)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 81.23 (16.83)     | 84.44 (14.05)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 0.70 (10.14)      | 2.91 (7.62)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | 0.53 (1.45)       | 2.77 (1.43)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.36, 3.43)     | (-0.08, 5.62)         |
| P-value within Treatment         | 0.7139            | 0.0568                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.24 (-1.81, 6.28)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2746                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.25 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.20, 0.70)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2784                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 79.13 (21.31)     | 82.57 (15.52)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 81.94 (18.52)     | 84.27 (14.39)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 2.81 (7.00)       | 1.70 (8.75)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 3.17 (1.63)       | 1.70 (1.62)           |
| 95% CI of LS mean                | (-0.11, 6.45)     | (-1.57, 4.97)         |
| P-value within Treatment         | 0.0579            | 0.2998                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | -1.47 (-6.10, 3.17)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.5274                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | -0.18 (0.28)          |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.75, 0.39)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.5278                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 81.34 (14.55)     | 81.72 (14.35)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 81.01 (15.85)     | 85.43 (12.94)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -0.33 (10.75)     | 3.71 (6.80)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -0.39 (1.68)      | 3.72 (1.60)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.77, 2.98)     | (0.52, 6.92)          |
| P-value within Treatment         | 0.8156            | 0.0236                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.11 (-0.54, 8.76)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0818                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.46 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.07, 0.98)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0857                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 83.26 (17.82)     | 82.67 (13.63)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 85.00 (16.57)     | 85.96 (13.58)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 1.74 (7.54)       | 3.28 (8.41)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | 1.73 (1.40)       | 3.47 (1.39)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.07, 4.53)     | (0.69, 6.24)          |
| P-value within Treatment         | 0.2217            | 0.0152                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.74 (-2.21, 5.69)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3828                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.21 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.27, 0.70)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3831                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 75.22 (17.13)     | 81.15 (16.69)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 75.26 (16.26)     | 83.25 (13.46)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 0.04 (11.84)      | 2.10 (6.51)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | -0.17 (2.16)      | 1.76 (2.07)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.55, 4.22)     | (-2.43, 5.95)         |
| P-value within Treatment         | 0.9392            | 0.4004                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.93 (-4.13, 7.99)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.5234                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.20 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.43, 0.83)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.5250                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 58.17 (23.54)     | 60.94 (19.47)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 58.50 (23.74)     | 71.04 (22.21)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 0.33 (16.29)      | 10.10 (13.99)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | -0.44 (2.61)      | 9.95 (2.61)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.65, 4.78)     | (4.73, 15.16)         |
| P-value within Treatment         | 0.8675            | 0.0003                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.38 (3.08, 17.68)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0060                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.68 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.18, 1.18)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0081                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 73.33 (18.29)     | 68.75 (21.55)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 72.22 (20.45)     | 76.39 (18.54)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | -1.11 (6.31)      | 7.64 (13.28)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -1.69 (3.82)      | 7.40 (2.96)           |
| 95% CI of LS mean                | (-9.62, 6.25)     | (1.23, 13.57)         |
| P-value within Treatment         | 0.6633            | 0.0211                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 9.09 (-0.84, 19.01)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0706                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.74 (0.40)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.10, 1.57)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0801                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 83.33 (15.32)     | 67.78 (23.69)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 79.63 (16.36)     | 78.89 (16.93)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | -3.70 (5.74)      | 11.11 (14.81)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| LS mean (SE)                     | -3.95 (5.23)      | 10.82 (4.19)          |
| 95% CI of LS mean                | (-15.21, 7.31)    | (1.85, 19.80)         |
| P-value within Treatment         | 0.4635            | 0.0215                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 14.77 (0.86, 28.69)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0391                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.07 (0.52)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.06, 2.19)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0611                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 58.19 (22.44)     | 62.39 (19.52)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 58.77 (23.38)     | 71.23 (21.89)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 0.58 (15.49)      | 8.83 (13.53)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | 0.68 (2.38)       | 8.91 (2.34)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.05, 5.42)     | (4.24, 13.58)         |
| P-value within Treatment         | 0.7745            | 0.0003                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.23 (1.61, 14.85)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0155                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.56 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.10, 1.01)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0180                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 60.10 (22.40)     | 62.43 (25.69)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 61.62 (21.06)     | 72.49 (24.75)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 1.52 (9.88)       | 10.05 (13.57)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 1.03 (2.57)       | 9.60 (2.61)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.16, 6.23)     | (4.33, 14.88)         |
| P-value within Treatment         | 0.6902            | 0.0007                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.57 (1.24, 15.90)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0231                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.70 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.08, 1.32)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0288                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 63.13 (24.34)     | 64.29 (15.53)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 61.62 (26.28)     | 73.02 (18.25)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | -1.52 (18.24)     | 8.73 (13.98)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| LS mean (SE)                     | -2.08 (3.56)      | 8.47 (3.11)           |
| 95% CI of LS mean                | (-9.25, 5.09)     | (2.22, 14.73)         |
| P-value within Treatment         | 0.5628            | 0.0090                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.55 (1.14, 19.96)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0288                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.63 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.05, 1.20)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0341                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 70.00 (17.54)     | 63.80 (20.68)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 68.52 (19.37)     | 73.48 (21.60)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | -1.48 (10.81)     | 9.68 (13.98)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -1.67 (2.34)      | 9.84 (2.30)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.36, 3.02)     | (5.24, 14.44)         |
| P-value within Treatment         | 0.4785            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.51 (4.97, 18.05)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0008                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.89 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.36, 1.42)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0014                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 43.65 (24.05)     | 62.96 (20.17)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 46.83 (25.48)     | 71.60 (20.60)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 3.17 (20.64)      | 8.64 (13.50)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | 2.48 (4.96)       | 8.63 (4.43)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.65, 12.61)    | (-0.41, 17.67)        |
| P-value within Treatment         | 0.6205            | 0.0605                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.15 (-6.14, 18.44)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3144                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.32 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.39, 1.03)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3666                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 70.72 (25.32)     | 71.96 (26.38)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 67.69 (26.61)     | 82.39 (20.29)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | -3.03 (13.07)     | 10.44 (16.43)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | -3.09 (2.43)      | 10.49 (2.46)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.93, 1.76)     | (5.58, 15.40)         |
| P-value within Treatment         | 0.2079            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.58 (6.68, 20.48)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0002                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.90 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.42, 1.38)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0004                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 91.47 (13.79)     | 81.71 (17.16)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 92.76 (14.82)     | 90.28 (10.40)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 1.29 (5.09)       | 8.56 (12.58)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | 1.22 (2.80)       | 8.62 (2.47)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.53, 6.98)     | (3.54, 13.69)         |
| P-value within Treatment         | 0.6655            | 0.0018                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.39 (-0.29, 15.08)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0587                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.69 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.04, 1.42)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0639                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 80.46 (28.16)     | 76.23 (25.00)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 81.55 (29.08)     | 83.51 (19.73)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 1.09 (6.00)       | 7.28 (11.36)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.75 (2.43)       | 6.67 (2.34)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.25, 5.74)     | (1.85, 11.48)         |
| P-value within Treatment         | 0.7603            | 0.0085                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.92 (-0.87, 12.70)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0845                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.62 (0.37)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.12, 1.37)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0988                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 74.78 (23.23)     | 74.71 (23.96)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 71.82 (25.21)     | 85.58 (17.41)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -2.96 (12.96)     | 10.87 (16.52)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -3.06 (2.44)      | 10.78 (2.40)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.92, 1.80)     | (6.00, 15.57)         |
| P-value within Treatment         | 0.2133            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.85 (7.07, 20.63)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0001                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.91 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.44, 1.39)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0003                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 78.24 (25.19)     | 78.71 (21.04)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 78.41 (28.07)     | 83.68 (20.88)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 0.17 (7.42)       | 4.97 (6.97)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 0.31 (1.42)       | 4.80 (1.41)           |
| 95% CI of LS mean                | (-2.55, 3.17)     | (1.95, 7.65)          |
| P-value within Treatment         | 0.8291            | 0.0015                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.49 (0.45, 8.54)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0303                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.64 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.05, 1.22)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0340                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 74.65 (24.22)     | 72.40 (26.13)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 71.03 (24.84)     | 85.98 (15.61)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -3.62 (14.14)     | 13.58 (18.56)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -3.54 (3.21)      | 13.62 (3.04)          |
| 95% CI of LS mean                | (-9.96, 2.89)     | (7.53, 19.70)         |
| P-value within Treatment         | 0.2744            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 17.16 (8.31, 26.00)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0003                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.00 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.45, 1.55)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0006                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 77.95 (24.25)     | 72.54 (24.25)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 75.97 (25.92)     | 82.48 (20.41)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -1.98 (8.61)      | 9.93 (12.90)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -2.02 (1.93)      | 9.81 (1.91)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.87, 1.83)     | (5.99, 13.64)         |
| P-value within Treatment         | 0.2988            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.83 (6.40, 17.27)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | <0.0001               |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 1.05 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.54, 1.57)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0001                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 73.46 (25.32)     | 79.37 (23.67)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 71.78 (27.67)     | 89.02 (12.48)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | -1.68 (15.77)     | 9.65 (18.65)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | -1.69 (4.06)      | 9.10 (3.90)           |
| 95% CI of LS mean                | (-9.92, 6.55)     | (1.21, 17.00)         |
| P-value within Treatment         | 0.6806            | 0.0250                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.79 (-0.60, 22.18)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0627                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.59 (0.32)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.05, 1.24)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0687                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 78.19 (18.69)     | 77.02 (21.35)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 78.92 (18.49)     | 85.10 (16.24)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 0.74 (14.12)      | 8.08 (11.50)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | 0.77 (2.27)       | 8.31 (2.26)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.76, 5.30)     | (3.79, 12.82)         |
| P-value within Treatment         | 0.7355            | 0.0005                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.54 (1.22, 13.85)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0202                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.57 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.08, 1.06)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0244                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 81.67 (10.97)     | 87.50 (14.59)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 82.50 (14.93)     | 91.67 (10.97)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 0.83 (9.17)       | 4.17 (7.45)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.57 (2.75)       | 4.09 (2.14)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.16, 6.30)     | (-0.37, 8.54)         |
| P-value within Treatment         | 0.8376            | 0.0702                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.52 (-3.65, 10.68)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3184                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.40 (0.39)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.42, 1.21)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3258                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 86.11 (6.80)      | 81.67 (17.48)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 93.06 (3.40)      | 90.83 (13.29)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 6.94 (8.19)       | 9.17 (7.30)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| LS mean (SE)                     | 8.04 (3.28)       | 10.44 (2.66)          |
| 95% CI of LS mean                | (0.99, 15.09)     | (4.76, 16.13)         |
| P-value within Treatment         | 0.0284            | 0.0014                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.41 (-6.23, 11.04)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.5582                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.27 (0.49)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.78, 1.33)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.5841                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 77.85 (18.10)     | 80.13 (20.65)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 77.63 (18.08)     | 86.32 (15.35)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -0.22 (13.49)     | 6.20 (11.10)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -0.08 (2.03)      | 6.31 (2.00)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.12, 3.96)     | (2.33, 10.29)         |
| P-value within Treatment         | 0.9681            | 0.0023                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 6.39 (0.74, 12.03)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0271                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.51 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.05, 0.96)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0303                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 79.92 (18.84)     | 80.56 (23.17)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 81.06 (16.70)     | 86.11 (16.74)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 1.14 (9.38)       | 5.56 (9.98)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 1.18 (2.17)       | 5.55 (2.18)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.20, 5.56)     | (1.13, 9.96)          |
| P-value within Treatment         | 0.5896            | 0.0151                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.37 (-1.73, 10.47)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.1554                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.43 (0.30)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.19, 1.04)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.1680                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 78.03 (15.76)     | 80.36 (17.45)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 78.41 (18.84)     | 88.10 (13.69)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 0.38 (16.16)      | 7.74 (10.86)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| LS mean (SE)                     | 0.47 (2.97)       | 7.78 (2.59)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.51, 6.45)     | (2.56, 12.99)         |
| P-value within Treatment         | 0.8759            | 0.0043                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.31 (-0.53, 15.15)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0668                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.52 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.05, 1.09)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0739                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 82.22 (14.14)     | 81.72 (19.65)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 83.61 (14.26)     | 88.17 (13.74)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 1.39 (9.56)       | 6.45 (9.05)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | 1.69 (1.70)       | 6.81 (1.67)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.72, 5.10)     | (3.47, 10.15)         |
| P-value within Treatment         | 0.3249            | 0.0001                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.12 (0.39, 9.85)     |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0345                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.54 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.03, 1.06)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0390                |

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 72.02 (21.34)     | 78.24 (20.64)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 71.43 (21.61)     | 85.65 (17.10)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.60 (18.91)     | 7.41 (12.75)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | 0.45 (4.63)       | 8.75 (4.13)           |
| 95% CI of LS mean                | (-8.98, 9.88)     | (0.34, 17.15)         |
| P-value within Treatment         | 0.9225            | 0.0419                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.29 (-3.26, 19.85)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.1530                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.46 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.26, 1.18)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.1975                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 73.35 (15.98)     | 63.52 (17.63)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 75.77 (16.12)     | 71.77 (17.00)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 2.42 (9.62)       | 8.25 (14.13)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 2.39 (1.98)       | 8.28 (2.00)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.56, 6.33)     | (4.28, 12.28)         |
| P-value within Treatment         | 0.2310            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.89 (0.27, 11.51)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0401                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.48 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.02, 0.94)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0427                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 73.98 (17.77)     | 76.85 (14.69)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 73.19 (17.11)     | 80.56 (15.76)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (10.57)     | 3.70 (5.30)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -0.66 (2.03)      | 3.60 (1.79)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.82, 3.50)     | (-0.07, 7.27)         |
| P-value within Treatment         | 0.7488            | 0.0543                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.25 (-1.30, 9.81)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.1281                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.55 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.18, 1.27)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.1338                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 81.80 (12.92)     | 76.07 (16.66)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 81.24 (13.94)     | 79.51 (11.51)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -0.57 (10.37)     | 3.45 (11.36)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -0.22 (2.97)      | 4.07 (2.89)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.31, 5.88)     | (-1.84, 9.98)         |
| P-value within Treatment         | 0.9423            | 0.1692                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.29 (-3.98, 12.56)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.2966                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.37 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.37, 1.10)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3147                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 70.47 (16.50)     | 64.53 (17.27)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 72.81 (16.63)     | 72.65 (18.53)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 2.34 (9.72)       | 8.12 (12.28)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | 2.13 (1.83)       | 7.95 (1.80)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.51, 5.78)     | (4.36, 11.54)         |
| P-value within Treatment         | 0.2471            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.82 (0.73, 10.91)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0255                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.51 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.05, 0.97)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0287                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 73.78 (17.84)     | 65.96 (19.17)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 77.91 (16.19)     | 71.73 (18.50)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 4.13 (9.07)       | 5.77 (16.77)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 3.82 (2.80)       | 5.94 (2.79)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.82, 9.46)     | (0.31, 11.56)         |
| P-value within Treatment         | 0.1792            | 0.0390                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.11 (-5.86, 10.09)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.5960                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.15 (0.28)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.42, 0.72)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.5960                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 73.30 (15.19)     | 69.38 (16.73)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 72.65 (16.22)     | 76.91 (15.63)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | -0.65 (10.17)     | 7.53 (6.84)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -0.64 (1.62)      | 7.55 (1.54)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.89, 2.61)     | (4.47, 10.63)         |
| P-value within Treatment         | 0.6941            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.19 (3.71, 12.66)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0006                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.94 (0.27)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.40, 1.49)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0010                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 74.92 (18.07)     | 68.56 (17.81)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 74.99 (18.14)     | 76.26 (17.48)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 0.07 (9.35)       | 7.70 (10.04)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -0.12 (1.66)      | 8.23 (1.65)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.44, 3.20)     | (4.94, 11.53)         |
| P-value within Treatment         | 0.9425            | <0.0001               |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.35 (3.67, 13.04)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0007                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.86 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.36, 1.37)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0011                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 71.09 (12.75)     | 66.80 (18.03)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 75.23 (12.81)     | 72.03 (16.20)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 4.14 (10.49)      | 5.23 (15.01)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 4.30 (3.02)       | 5.15 (2.89)           |
| 95% CI of LS mean                | (-1.82, 10.43)    | (-0.70, 11.01)        |
| P-value within Treatment         | 0.1629            | 0.0829                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.85 (-7.61, 9.32)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.8396                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.06 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.57, 0.69)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.8399                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 54.39 (20.31)     | 54.95 (19.59)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 55.56 (24.10)     | 59.46 (21.47)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| mean (SD)                        | 1.17 (14.10)      | 4.50 (15.60)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 37                    |
| LS mean (SE)                     | 1.26 (2.46)       | 4.41 (2.49)           |
| 95% CI of LS mean                | (-3.64, 6.16)     | (-0.55, 9.38)         |
| P-value within Treatment         | 0.6095            | 0.0807                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.15 (-3.82, 10.13)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3707                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.21 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.25, 0.66)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3717                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 69.84 (21.09)     | 68.52 (19.53)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 68.25 (23.00)     | 70.37 (20.52)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -1.59 (14.36)     | 1.85 (7.86)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -1.37 (3.04)      | 1.68 (2.68)           |
| 95% CI of LS mean                | (-7.60, 4.87)     | (-3.82, 7.18)         |
| P-value within Treatment         | 0.6572            | 0.5365                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.04 (-5.28, 11.37)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4602                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.26 (0.35)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.45, 0.97)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4609                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 79.37 (13.68)     | 65.97 (22.02)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | 78.57 (20.19)     | 70.14 (24.92)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| mean (SD)                        | -0.79 (15.99)     | 4.17 (8.96)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | 0.48 (3.22)       | 6.44 (3.13)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.12, 7.08)     | (0.02, 12.85)         |
| P-value within Treatment         | 0.8831            | 0.0492                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.96 (-2.99, 14.91)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.1830                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.47 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.27, 1.21)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.2024                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 50.88 (18.56)     | 56.70 (19.38)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 51.75 (21.66)     | 60.11 (19.70)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 0.88 (13.52)      | 3.42 (15.11)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | 0.71 (2.37)       | 3.29 (2.33)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.00, 5.43)     | (-1.36, 7.93)         |
| P-value within Treatment         | 0.7642            | 0.1631                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 2.57 (-4.02, 9.17)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4392                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.17 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.28, 0.63)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4420                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 53.24 (25.38)     | 57.87 (20.97)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 53.24 (25.16)     | 61.11 (21.73)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (15.01)      | 3.24 (8.96)           |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 24                | 24                    |
| LS mean (SE)                     | 0.23 (2.56)       | 3.37 (2.55)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.93, 5.40)     | (-1.78, 8.52)         |
| P-value within Treatment         | 0.9287            | 0.1937                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.14 (-4.16, 10.44)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3909                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.25 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.33, 0.82)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3920                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 63.10 (16.58)     | 60.57 (20.25)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 63.89 (22.76)     | 64.52 (21.74)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| mean (SD)                        | 0.79 (13.50)      | 3.94 (16.37)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 28                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | 0.59 (2.93)       | 3.93 (2.77)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.27, 6.46)     | (-1.63, 9.49)         |
| P-value within Treatment         | 0.8403            | 0.1626                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 3.33 (-4.74, 11.41)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4116                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.21 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.30, 0.73)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4129                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 58.59 (15.53)     | 60.78 (19.00)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | 57.58 (20.31)     | 61.44 (20.51)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| mean (SD)                        | -1.01 (13.43)     | 0.65 (12.21)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 33                | 34                    |
| LS mean (SE)                     | -0.92 (2.23)      | 0.35 (2.21)           |
| 95% CI of LS mean                | (-5.38, 3.55)     | (-4.07, 4.77)         |
| P-value within Treatment         | 0.6824            | 0.8754                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 1.27 (-5.03, 7.56)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.6889                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.10 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.39, 0.58)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.6886                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 58.48 (29.59)     | 57.14 (22.85)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 61.40 (30.40)     | 65.61 (23.55)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| mean (SD)                        | 2.92 (15.20)      | 8.47 (14.45)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 19                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | 2.41 (3.37)       | 7.04 (3.23)           |
| 95% CI of LS mean                | (-4.43, 9.25)     | (0.49, 13.59)         |
| P-value within Treatment         | 0.4792            | 0.0359                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.63 (-4.83, 14.09)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3276                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.31 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.32, 0.94)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3308                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 57.60 (20.14)     | 60.86 (18.10)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 54.66 (20.23)     | 71.46 (16.14)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | -2.94 (17.03)     | 10.61 (17.46)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | -3.39 (3.06)      | 10.49 (3.05)          |
| 95% CI of LS mean                | (-9.50, 2.71)     | (4.40, 16.58)         |
| P-value within Treatment         | 0.2709            | 0.0010                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.89 (5.37, 22.40)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0018                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.78 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.28, 1.28)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0029                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 70.83 (15.84)     | 62.50 (16.94)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 67.50 (14.93)     | 68.75 (16.24)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | -3.33 (8.05)      | 6.25 (11.18)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -4.33 (3.51)      | 5.87 (2.71)           |
| 95% CI of LS mean                | (-11.62, 2.96)    | (0.24, 11.49)         |
| P-value within Treatment         | 0.2307            | 0.0418                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 10.20 (1.16, 19.24)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0288                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.90 (0.41)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.06, 1.75)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0375                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 72.22 (10.09)     | 65.83 (24.36)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 69.44 (10.09)     | 70.83 (20.51)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | -2.78 (13.61)     | 5.00 (16.76)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| LS mean (SE)                     | -1.85 (6.92)      | 6.09 (5.52)           |
| 95% CI of LS mean                | (-16.82, 13.13)   | (-5.79, 17.97)        |
| P-value within Treatment         | 0.7938            | 0.2894                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.93 (-10.65, 26.52)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.3712                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.43 (0.49)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.63, 1.49)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.3945                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 58.77 (20.50)     | 60.26 (15.59)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 55.70 (20.33)     | 70.51 (15.03)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -3.07 (15.79)     | 10.26 (15.47)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -3.14 (2.57)      | 10.20 (2.53)          |
| 95% CI of LS mean                | (-8.26, 1.97)     | (5.16, 15.23)         |
| P-value within Treatment         | 0.2243            | 0.0001                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.34 (6.21, 20.47)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0004                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.84 (0.24)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.37, 1.31)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0007                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 61.74 (17.57)     | 65.08 (20.69)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 60.98 (16.94)     | 71.83 (19.98)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | -0.76 (10.58)     | 6.75 (13.60)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | -1.35 (2.70)      | 6.52 (2.72)           |
| 95% CI of LS mean                | (-6.81, 4.10)     | (1.02, 12.02)         |
| P-value within Treatment         | 0.6188            | 0.0213                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 7.88 (0.28, 15.48)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0426                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.62 (0.31)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.00, 1.23)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0516                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 59.47 (22.32)     | 58.63 (14.61)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 54.17 (22.09)     | 69.64 (12.67)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | -5.30 (18.99)     | 11.01 (17.13)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| LS mean (SE)                     | -5.84 (3.99)      | 10.77 (3.47)          |
| 95% CI of LS mean                | (-13.87, 2.19)    | (3.78, 17.76)         |
| P-value within Treatment         | 0.1502            | 0.0033                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 16.61 (6.10, 27.12)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0026                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.88 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.29, 1.47)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0043                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 63.33 (20.72)     | 61.29 (17.94)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 60.56 (18.82)     | 69.35 (17.66)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | -2.78 (13.55)     | 8.06 (14.98)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -3.07 (2.70)      | 8.11 (2.64)           |
| 95% CI of LS mean                | (-8.47, 2.32)     | (2.83, 13.40)         |
| P-value within Treatment         | 0.2593            | 0.0032                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 11.18 (3.69, 18.68)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0041                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.75 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.23, 1.27)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0058                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 54.76 (17.21)     | 61.57 (17.42)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 51.19 (20.89)     | 72.69 (13.04)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -3.57 (19.26)     | 11.11 (17.15)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -3.64 (5.42)      | 11.02 (4.83)          |
| 95% CI of LS mean                | (-14.70, 7.42)    | (1.16, 20.88)         |
| P-value within Treatment         | 0.5072            | 0.0297                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 14.66 (1.10, 28.22)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0351                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.70 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.03, 1.43)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0600                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 77.45 (30.40)     | 72.73 (36.76)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | 71.57 (32.96)     | 83.84 (29.01)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| mean (SD)                        | -5.88 (17.35)     | 11.11 (28.46)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 34                | 33                    |
| LS mean (SE)                     | -4.77 (3.98)      | 10.76 (3.96)          |
| 95% CI of LS mean                | (-12.73, 3.19)    | (2.85, 18.68)         |
| P-value within Treatment         | 0.2354            | 0.0085                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 15.54 (4.48, 26.59)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0066                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.67 (0.25)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.17, 1.16)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0091                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 96.67 (10.54)     | 89.58 (20.07)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 96.67 (10.54)     | 89.58 (20.07)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| mean (SD)                        | 0.00 (0.00)       | 0.00 (12.17)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 10                | 16                    |
| LS mean (SE)                     | -0.95 (3.04)      | -0.49 (2.35)          |
| 95% CI of LS mean                | (-7.23, 5.34)     | (-5.35, 4.37)         |
| P-value within Treatment         | 0.7587            | 0.8363                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 0.45 (-7.36, 8.27)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.9053                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.05 (0.39)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.76, 0.85)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.9065                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Age at Screening < 18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 14 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 72.22 (32.77)     | 76.67 (27.44)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | 66.67 (36.51)     | 76.67 (31.62)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| mean (SD)                        | -5.56 (13.61)     | 0.00 (15.71)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 6                 | 10                    |
| LS mean (SE)                     | -3.28 (5.98)      | 2.65 (4.85)           |
| 95% CI of LS mean                | (-16.14, 9.57)    | (-7.74, 13.04)        |
| P-value within Treatment         | 0.5918            | 0.5931                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 5.94 (-9.77, 21.64)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4295                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.37 (0.49)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.68, 1.43)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4630                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 38 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 83.33 (27.67)     | 78.63 (34.61)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | 78.95 (30.43)     | 88.03 (24.76)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| mean (SD)                        | -4.39 (15.83)     | 9.40 (26.43)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 38                | 39                    |
| LS mean (SE)                     | -5.19 (3.50)      | 8.75 (3.45)           |
| 95% CI of LS mean                | (-12.17, 1.79)    | (1.88, 15.63)         |
| P-value within Treatment         | 0.1427            | 0.0133                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 13.94 (4.21, 23.68)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0056                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.64 (0.23)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.18, 1.10)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0072                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Sex = Male

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 24 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 77.27 (33.15)     | 76.19 (31.87)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | 75.76 (32.82)     | 77.78 (28.54)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| mean (SD)                        | -1.52 (12.50)     | 1.59 (19.65)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 21                    |
| LS mean (SE)                     | -3.11 (3.52)      | 0.93 (3.53)           |
| 95% CI of LS mean                | (-10.24, 4.01)    | (-6.21, 8.08)         |
| P-value within Treatment         | 0.3824            | 0.7929                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 4.05 (-5.80, 13.90)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.4109                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.24 (0.30)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.36, 0.85)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.4241                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Sex = Female

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 28 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 86.36 (22.20)     | 79.76 (34.35)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | 78.79 (30.07)     | 91.67 (23.35)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| mean (SD)                        | -7.58 (17.61)     | 11.90 (27.54)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 22                | 28                    |
| LS mean (SE)                     | -7.61 (5.03)      | 11.87 (4.37)          |
| 95% CI of LS mean                | (-17.73, 2.51)    | (3.07, 20.67)         |
| P-value within Treatment         | 0.1370            | 0.0093                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 19.48 (6.25, 32.71)   |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0048                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.82 (0.29)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.23, 1.41)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0071                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Region = North America

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas



|                                  | TEZ/IVA<br>N = 33 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 78.89 (30.93)     | 79.57 (30.64)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | 74.44 (35.75)     | 82.80 (27.04)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| mean (SD)                        | -4.44 (14.47)     | 3.23 (15.76)          |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 30                | 31                    |
| LS mean (SE)                     | -4.83 (2.81)      | 3.33 (2.75)           |
| 95% CI of LS mean                | (-10.46, 0.81)    | (-2.18, 8.85)         |
| P-value within Treatment         | 0.0917            | 0.2311                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 8.16 (0.34, 15.98)    |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0412                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.52 (0.26)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (0.01, 1.04)          |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.0461                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.10.2  
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Region = Europe

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

|                                  | TEZ/IVA<br>N = 19 | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Baseline                         |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 88.10 (21.11)     | 75.93 (37.58)         |
| Week 4                           |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | 83.33 (17.30)     | 90.74 (25.06)         |
| Absolute Change at Week 4        |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| mean (SD)                        | -4.76 (17.82)     | 14.81 (34.72)         |
| Absolute Change at Week 4 (MMRM) |                   |                       |
| n                                | 14                | 18                    |
| LS mean (SE)                     | -8.95 (8.21)      | 9.70 (7.35)           |
| 95% CI of LS mean                | (-25.76, 7.85)    | (-5.33, 24.73)        |
| P-value within Treatment         | 0.2847            | 0.1969                |
| LS mean Diff vs TEZ/IVA, 95% CI  | -                 | 18.66 (-1.35, 38.66)  |
| P-value vs TEZ/IVA               | -                 | 0.0663                |
| Hedge's G (SD)                   |                   | 0.59 (0.36)           |
| Hedge's 95% CI                   |                   | (-0.14, 1.31)         |
| Hedge's P-value                  |                   | 0.1086                |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-CI: Confidence interval; LS Mean Diff: Least Squares Mean difference; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-MMRM included treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-mmrm-abs-cfqr-pooled-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:30

Table 2.2.11.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set

| Subgroup                                                          | P-value for Interaction based on Relative Risk |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1] | 0.9285*                                        |
| Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]                     | 0.4901                                         |
| Sex (Male vs. Female)[1]                                          | 0.2931*                                        |
| Region (North America vs. Europe)[1]                              | 0.3355                                         |

---

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-P-values are reported for each subgroup factor only when Subgroup Criteria are fulfilled. If not, display '-'.  
 -[1]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment\*subgroup, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial, link: log.  
 -[2]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment\*subgroup, with adjustment for baseline ppFEV<sub>1</sub> as covariates; Distribution: binomial, link: log.  
 - If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
 -N/C: model does not converge.  
 -N/A: model not stable due to zero count cell(s).

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-int.sas

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|                               | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 13 (34.21)                 | 30 (81.08)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.3936 (1.5051, 3.8064)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0002*                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 9.0995 (3.0263, 27.3605)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | <0.0001                        |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.4799 (0.2887, 0.6711)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | <0.0001                        |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|                               | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 4 (28.57)                  | 12 (66.67)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.2633 (1.0630, 4.8189)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0341*                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 25.8055 (1.2924, 515.2639)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | 0.0333                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Age at Screening < 18 years

|                               | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 4 (28.57)                  | 8 (50.00)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 1.5457 (0.5910, 4.0428)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.3746                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 3.5954 (0.6373, 20.2846)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | 0.1472                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Age at Screening ≥ 18 years

|                               | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 13 (34.21)                 | 34 (87.18)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.5256 (1.5983, 3.9910)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | <0.0001                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 13.9453 (4.2697, 45.5466)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | <0.0001                        |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.5259 (0.3426, 0.7092)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | <0.0001                        |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19



Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Sex = Male

|                               | TEZ/IVA<br>N = 24<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 9 (37.50)                  | 16 (66.67)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 1.8947 (1.0658, 3.3683)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0295                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 3.7495 (1.0955, 12.8336)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | 0.0353                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.3046 (0.0392, 0.5699)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | 0.0245                         |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Sex = Female

|                               | TEZ/IVA<br>N = 28<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 8 (28.57)                  | 26 (83.87)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.8952 (1.5912, 5.2676)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0005*                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 16.8074 (4.0525, 69.7071)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | 0.0001                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.5507 (0.3496, 0.7517)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | <0.0001                        |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.  
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-resp-wk4-sub.sas

Creation: 10MAR2020 5:19

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Region = North America

|                               | TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 9 (27.27)                  | 26 (76.47)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 2.8623 (1.6114, 5.0841)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0003                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 14.2314 (3.8124, 53.1240)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | <0.0001                        |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | N/C                            |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | N/C                            |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.

-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.

-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.

-If the result is not estimable, display "-".

-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2  
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score at Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Region = Europe

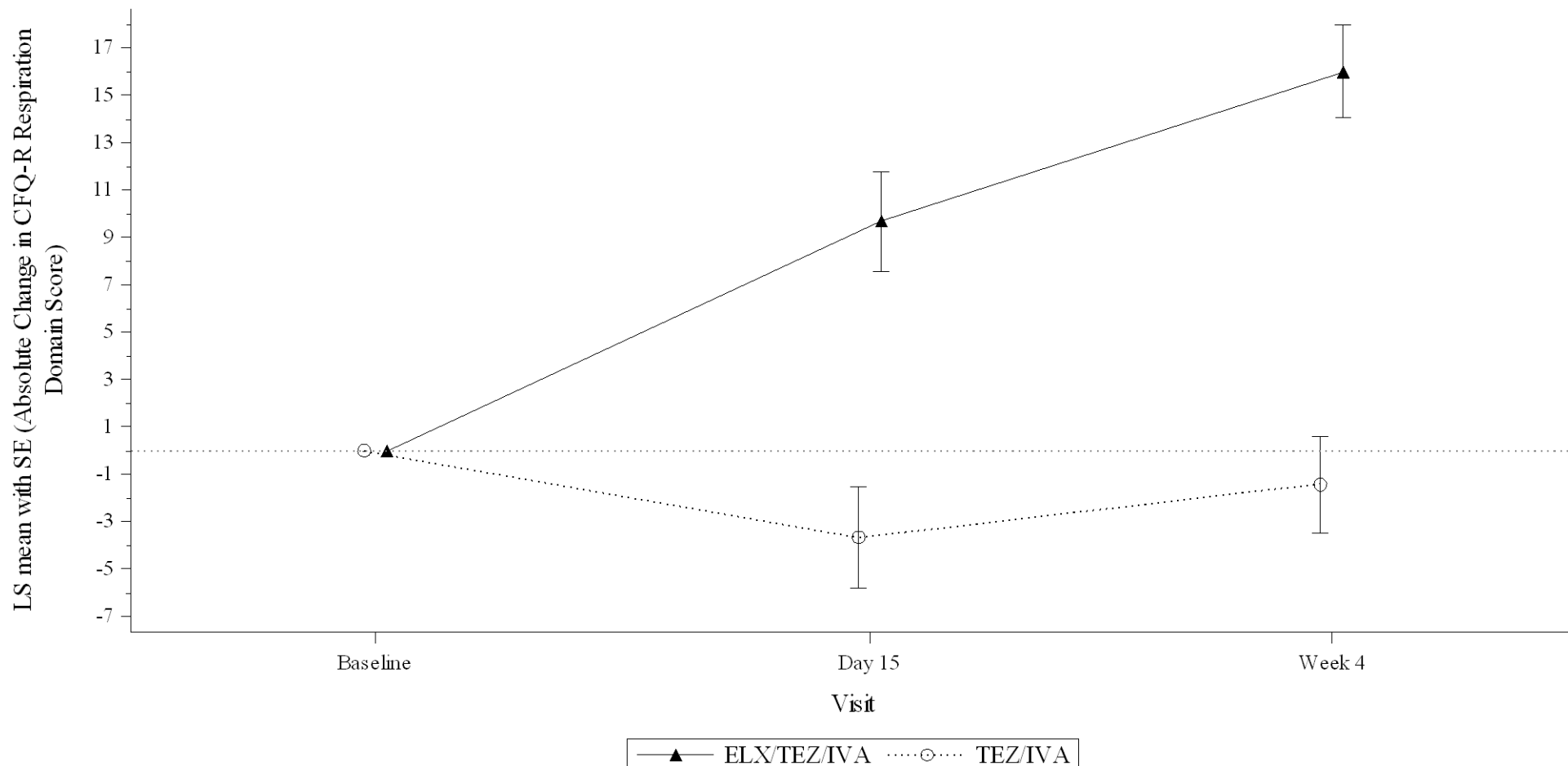
|                               | TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21<br>n (%) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≥4 Absolute Change at Week 4  | 8 (42.11)                  | 16 (76.19)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)   |                            | 1.7826 (1.0047, 3.1627)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]       | -                          | 0.0482*                        |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)      |                            | 4.7316 (1.1430, 19.5872)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]       | -                          | 0.0320                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI) |                            | 0.3496 (0.0744, 0.6248)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]       | -                          | 0.0128                         |

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-[1] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with log link. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.  
-[2] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with logit link.

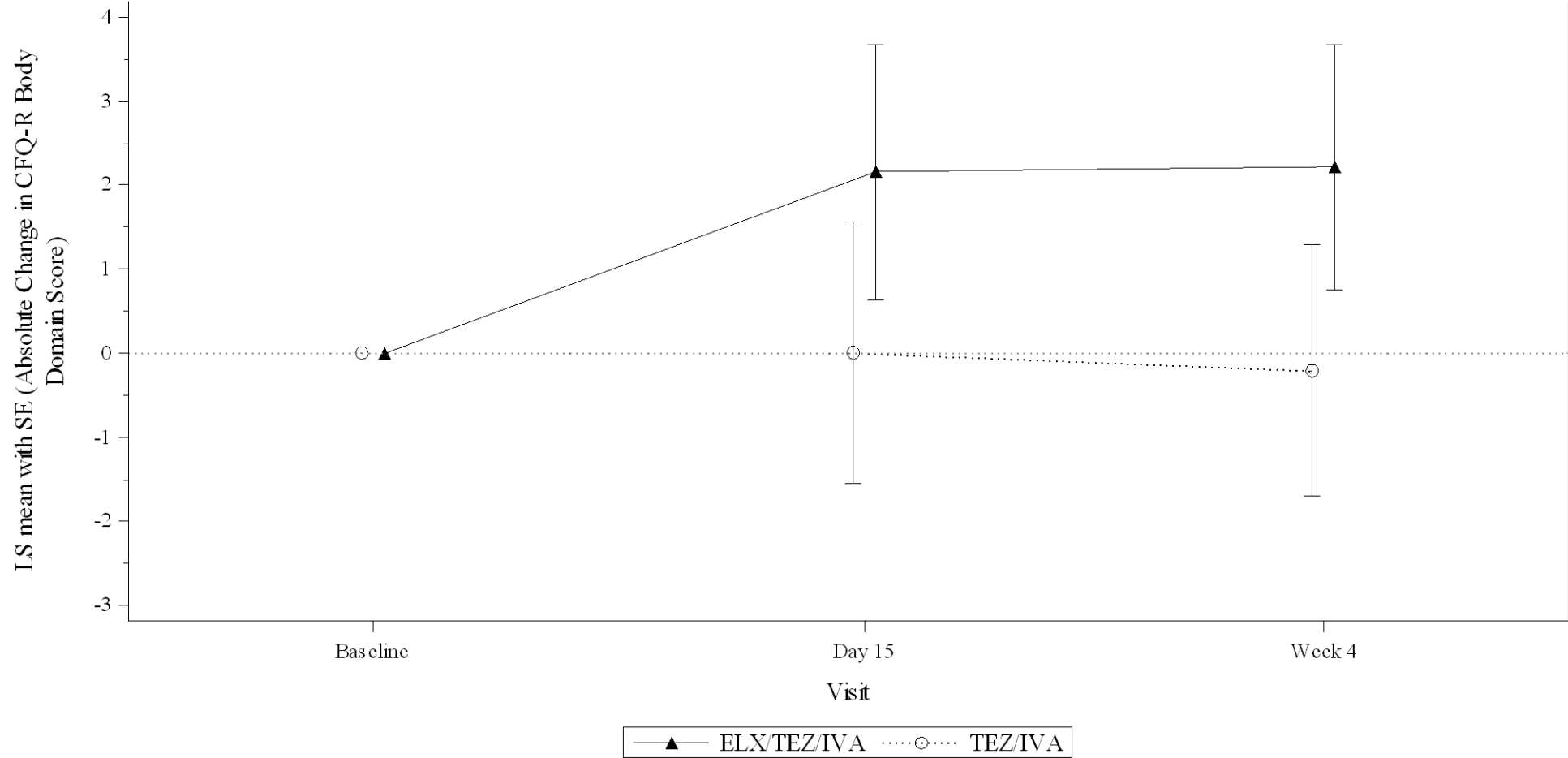
-[3] Generalized Linear Model: treatment, baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates; Distribution: binomial with identity link.  
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model.  
-If the result is not estimable, display "-".  
-N/C: model does not converge.

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration



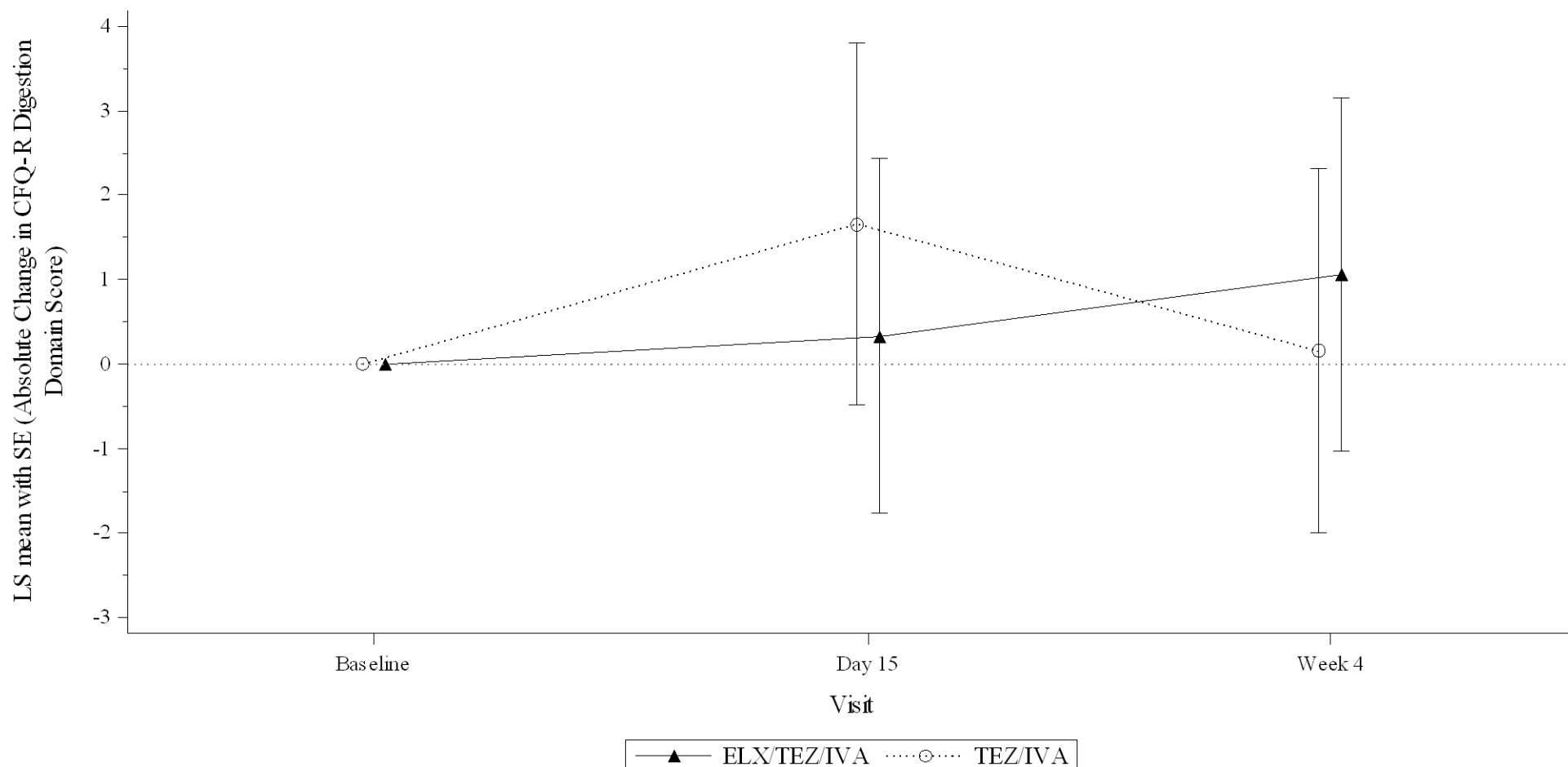
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body



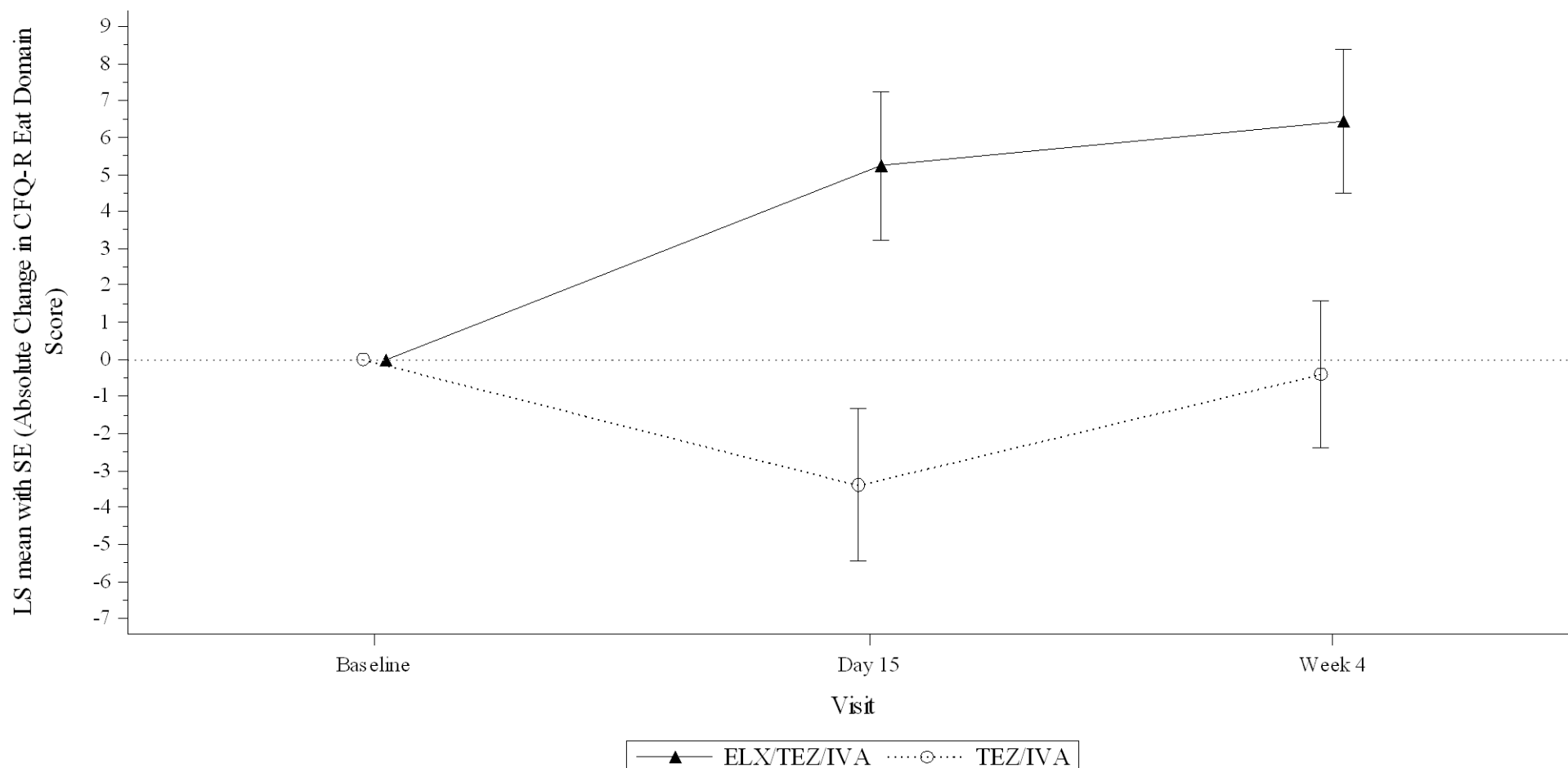
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion



-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

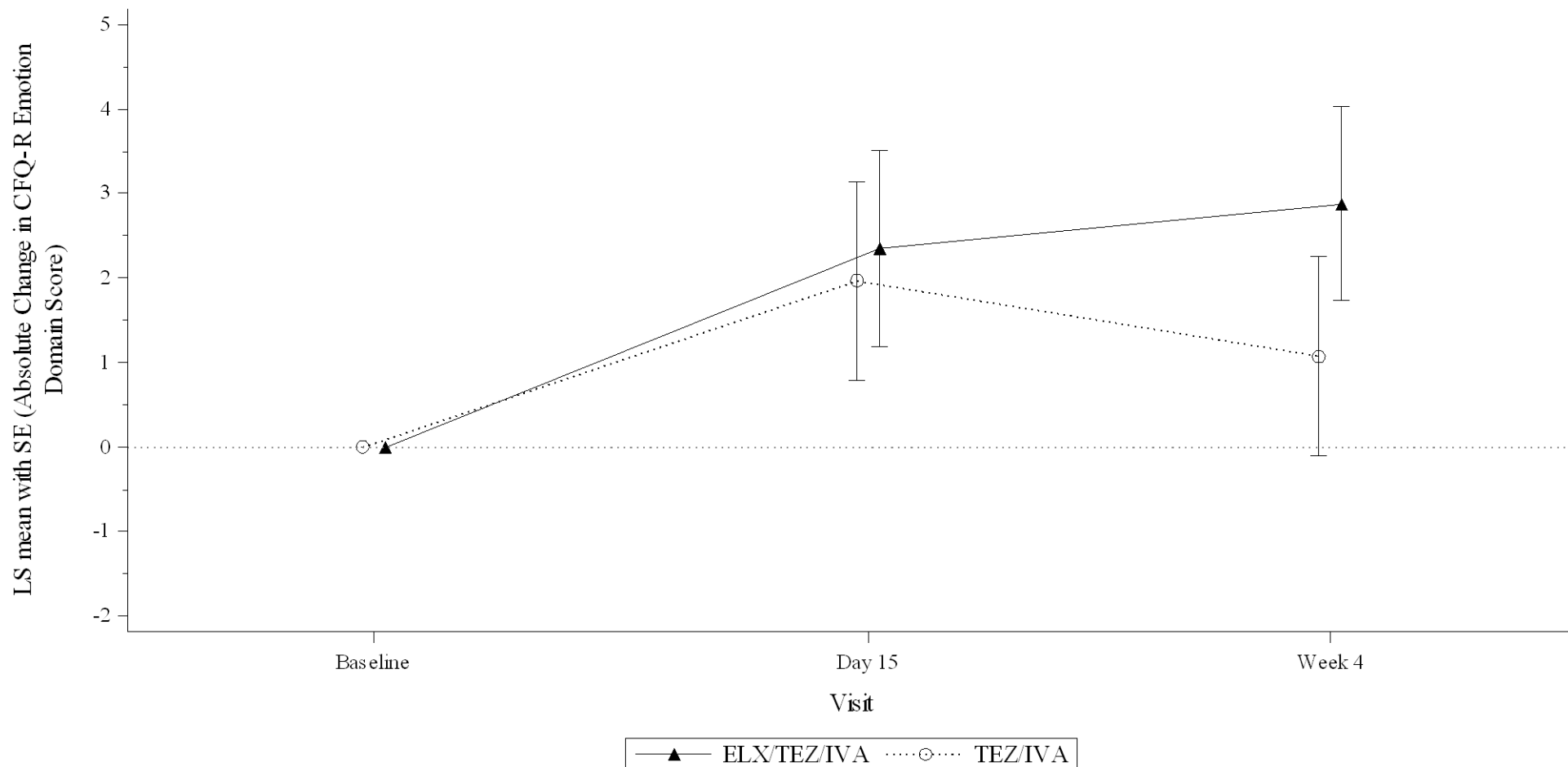
Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat



-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

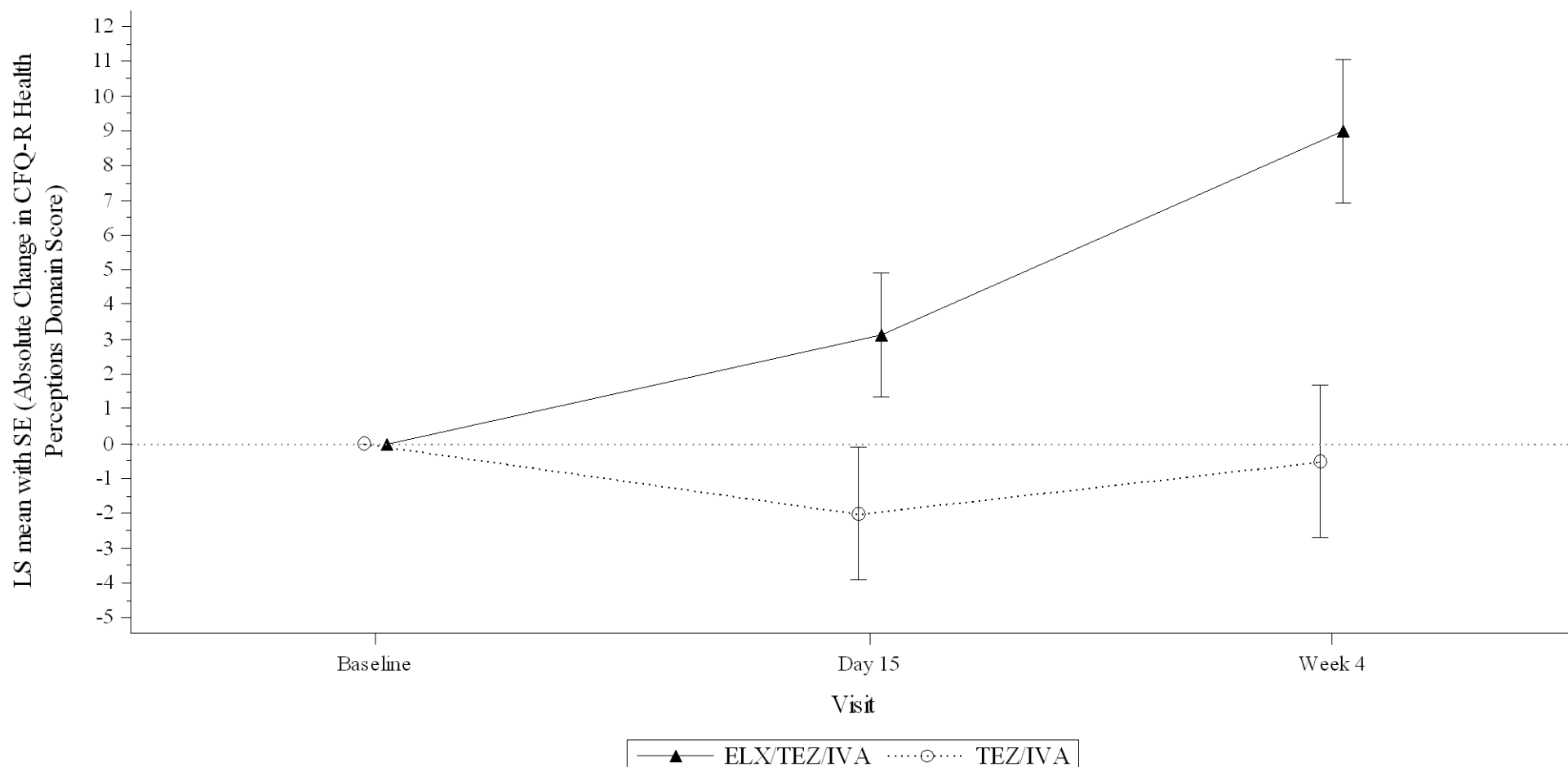


Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion



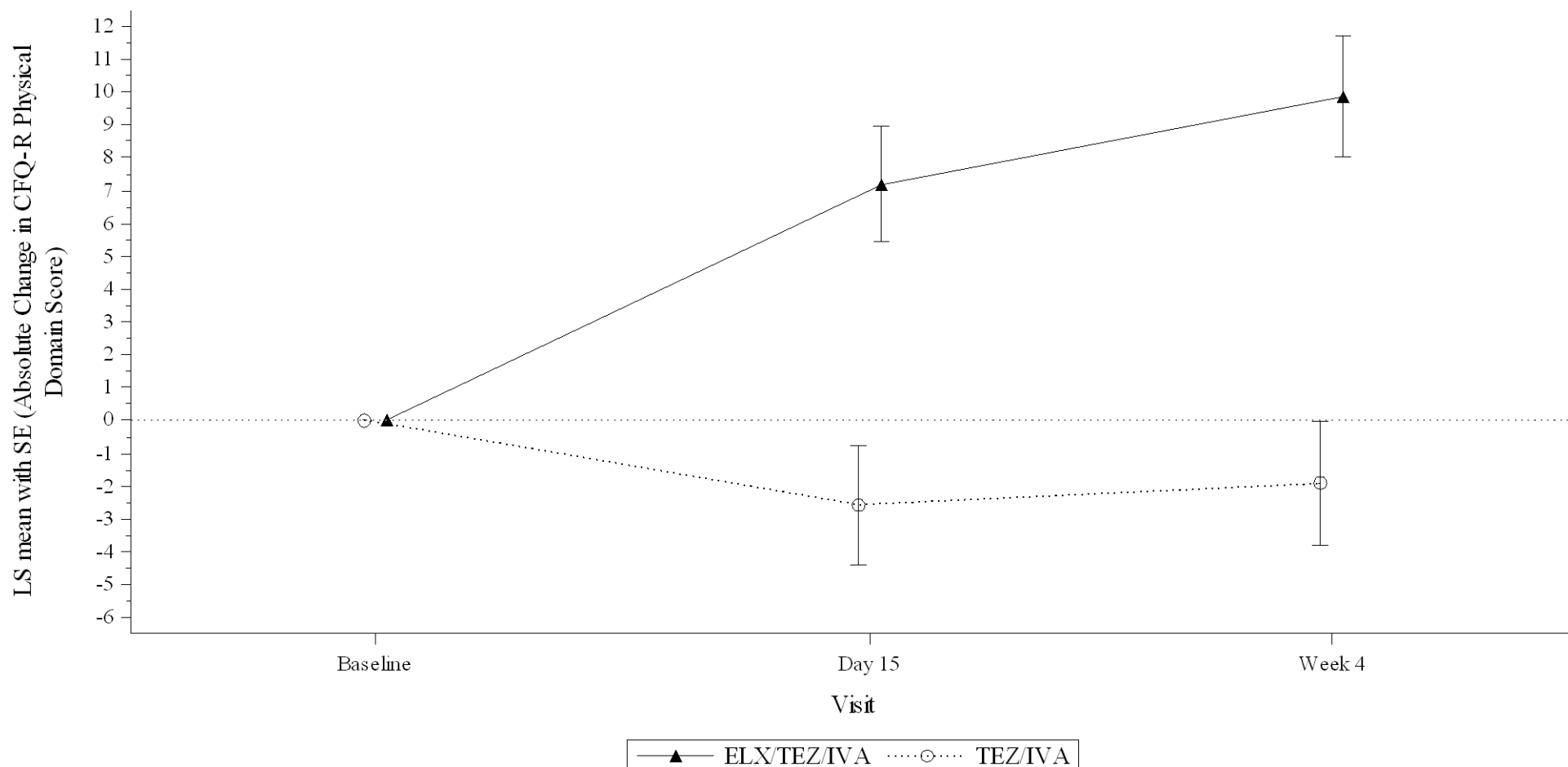
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions



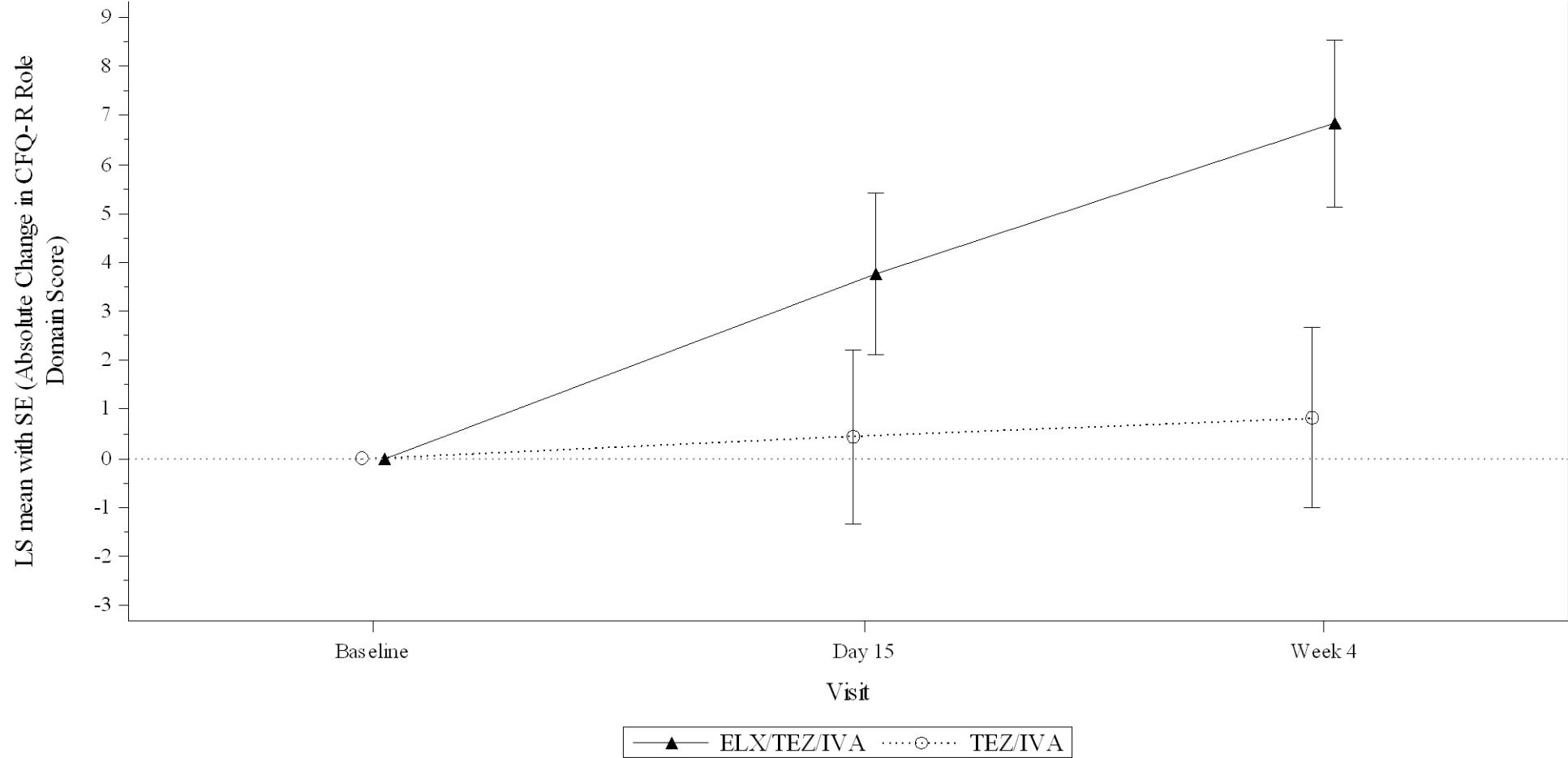
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical



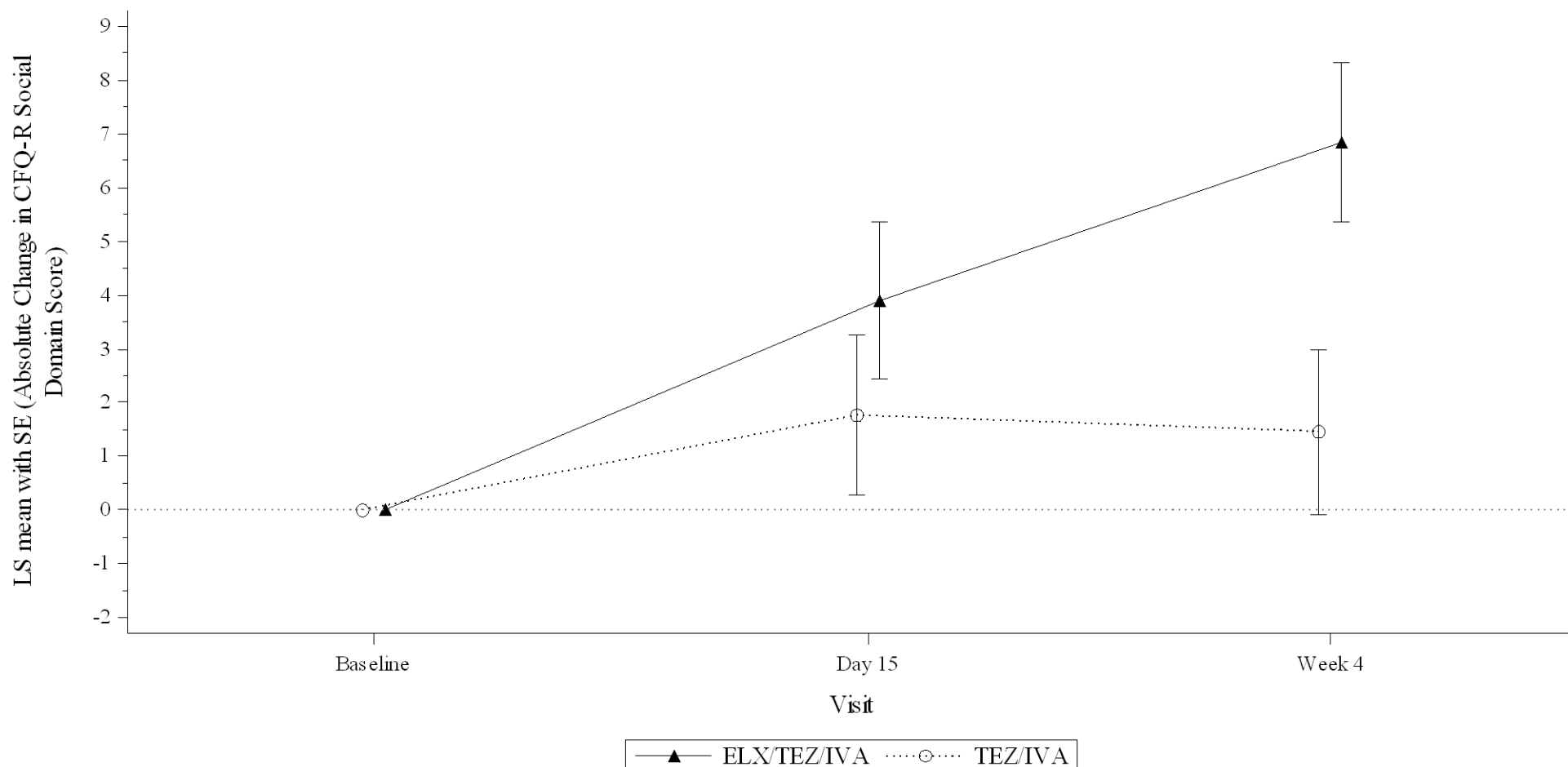
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role



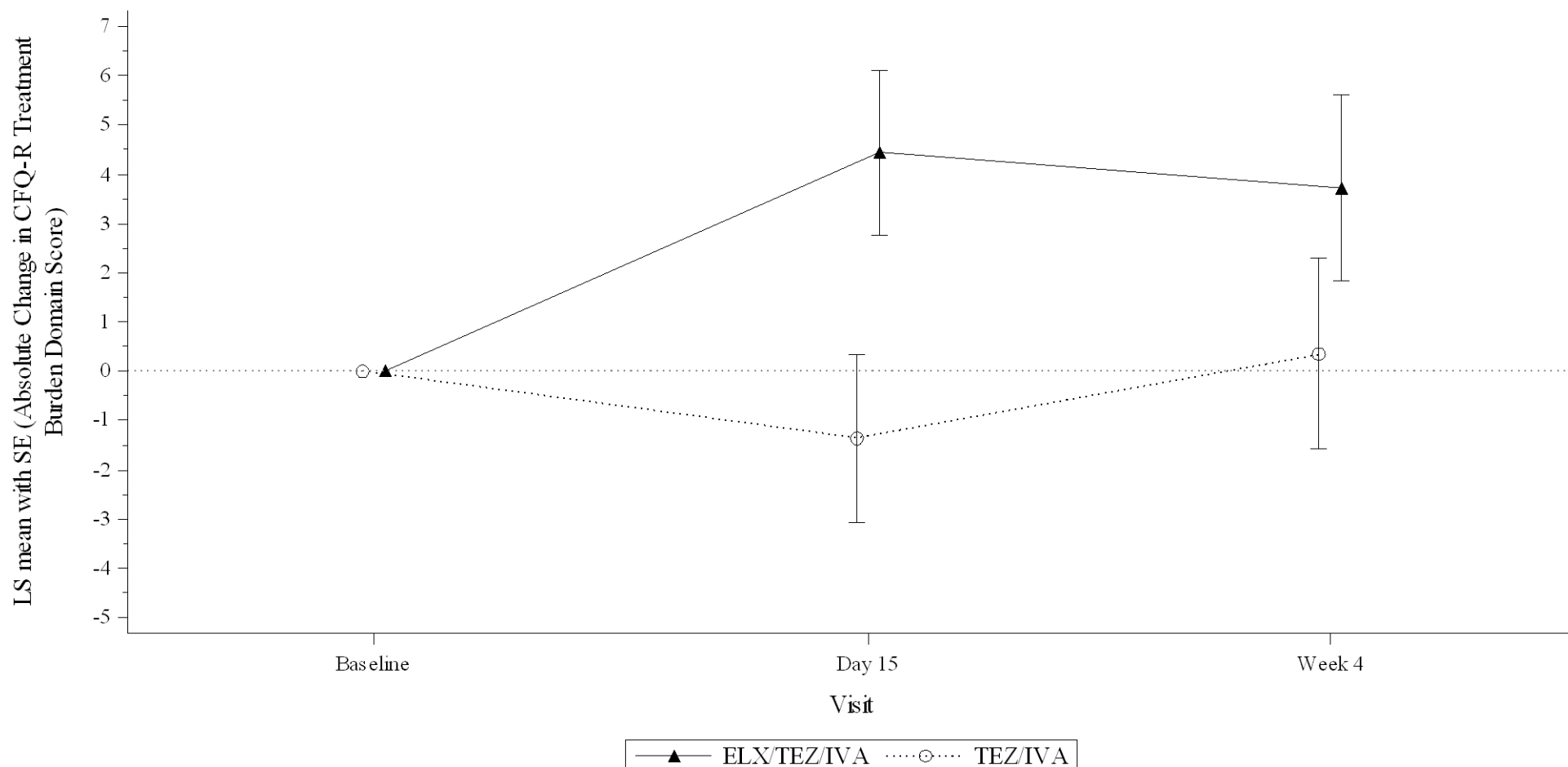
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social



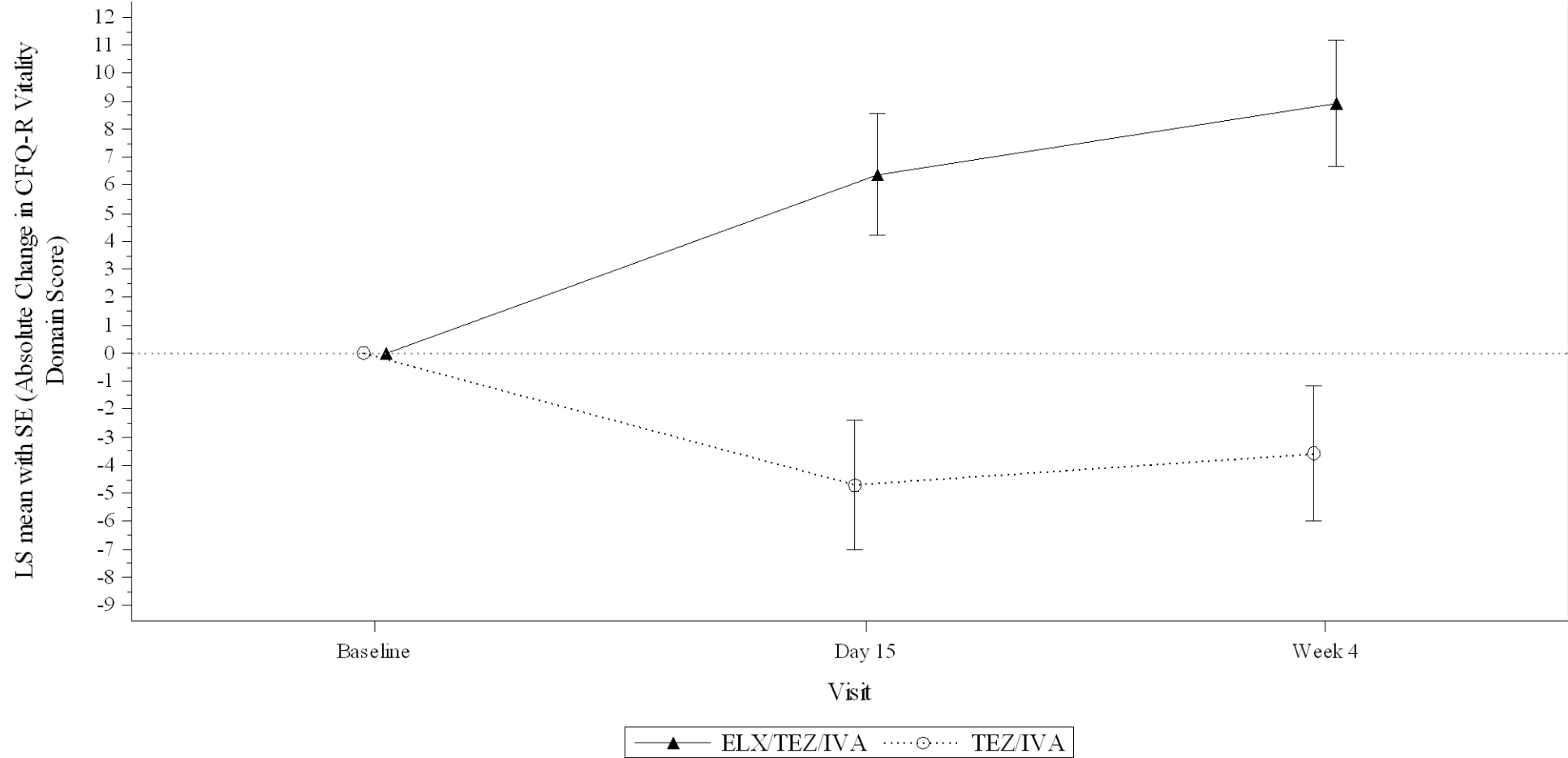
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas      Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden



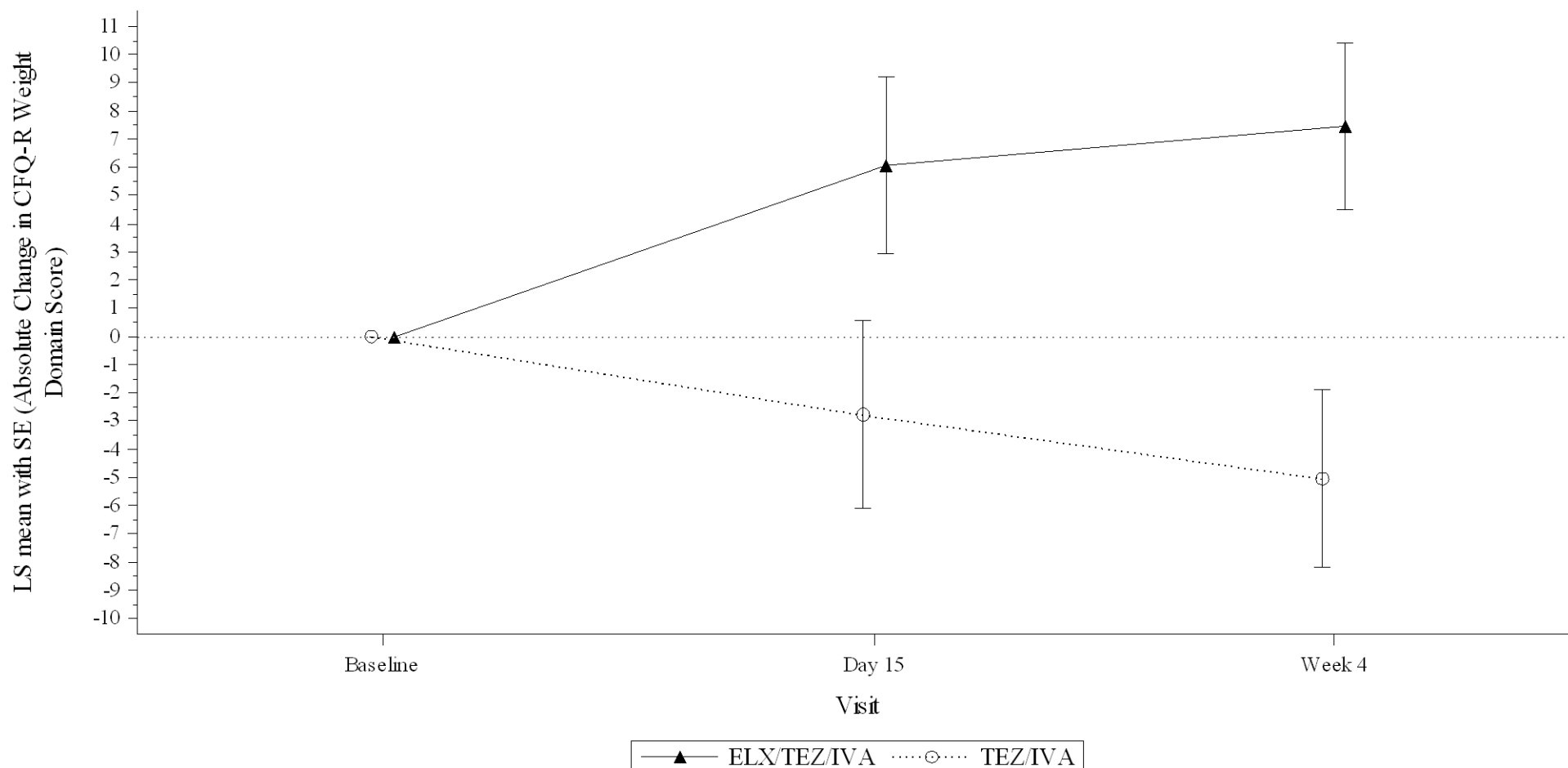
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality



-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49

Figure 2.1.10.2  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight



-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.  
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-wk4.sas  
Creation: 05MAR2020 0:49



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

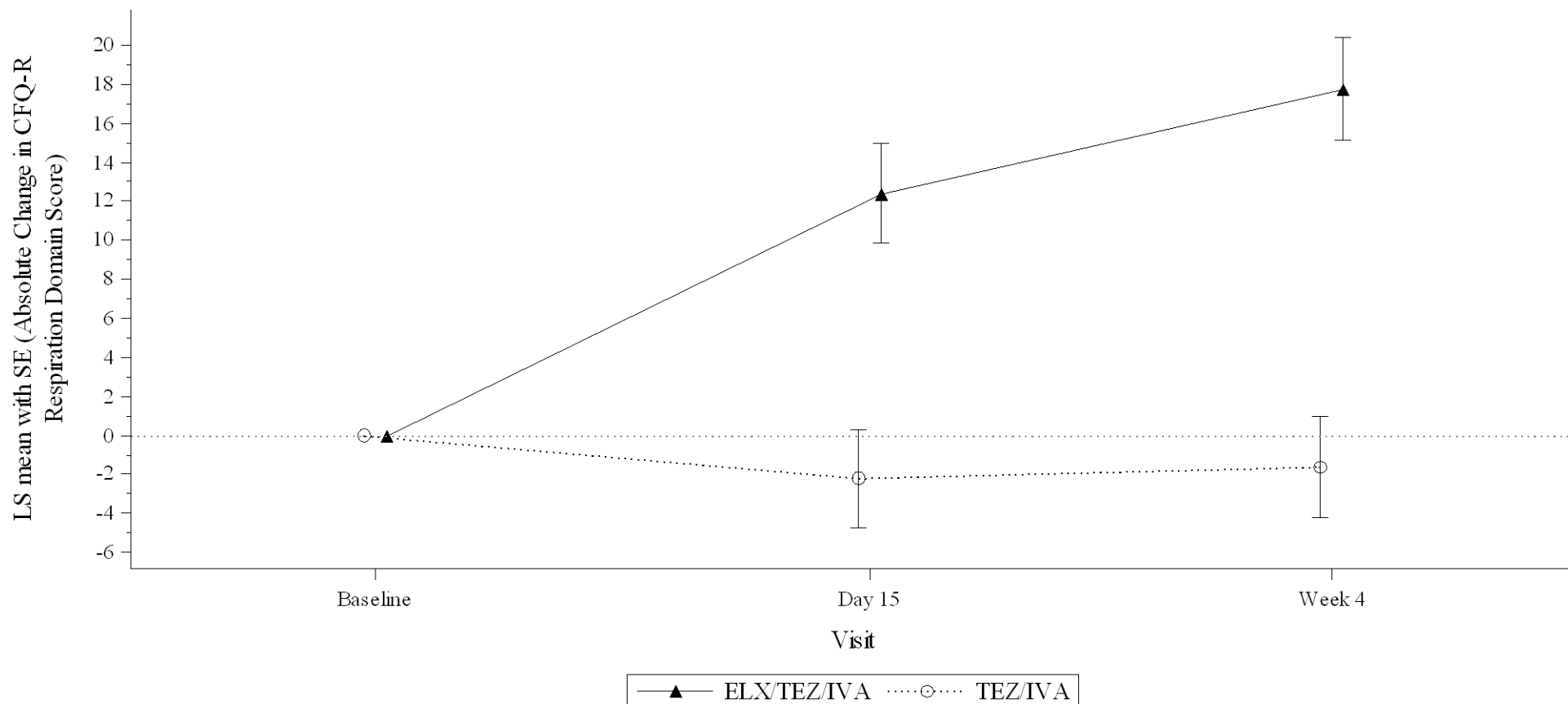
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

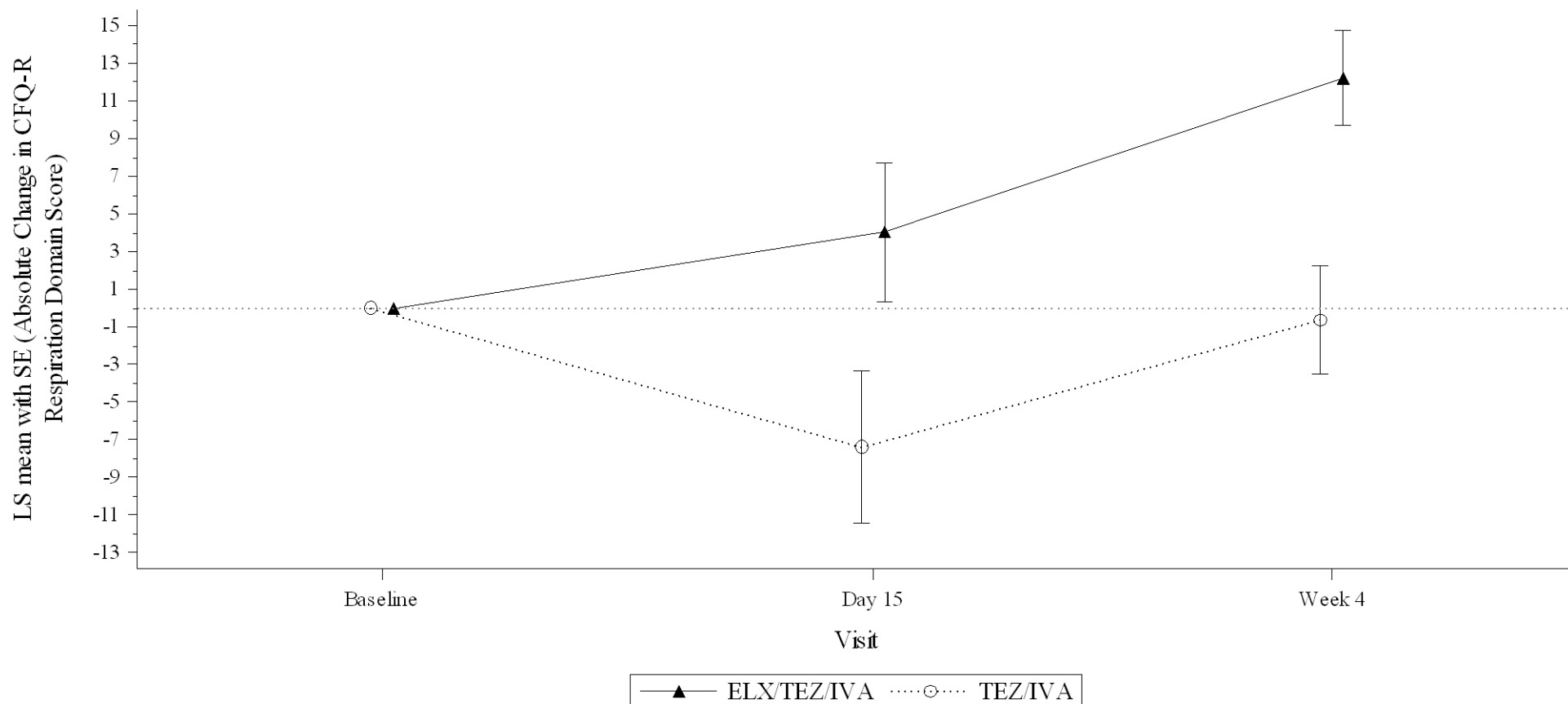
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Age at Screening < 18 years

---

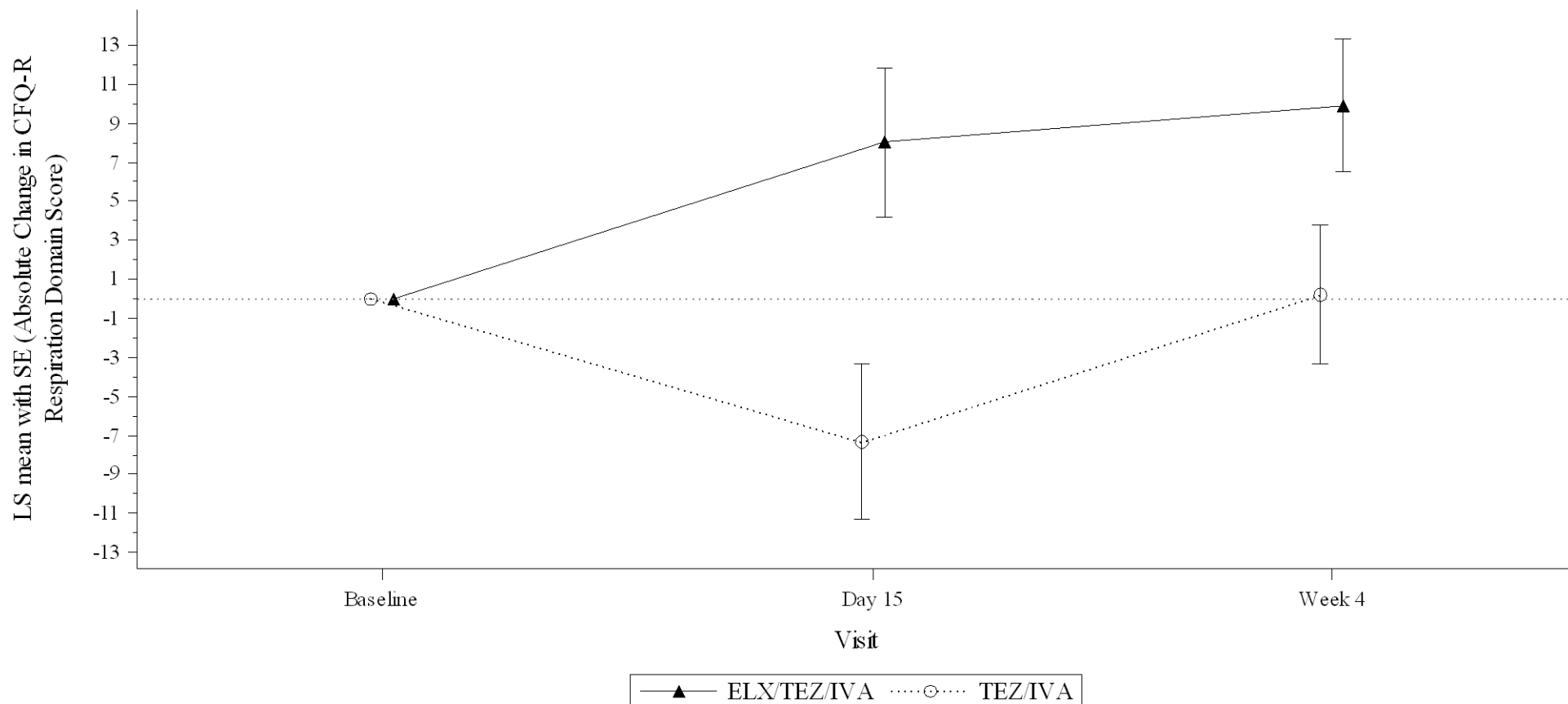
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

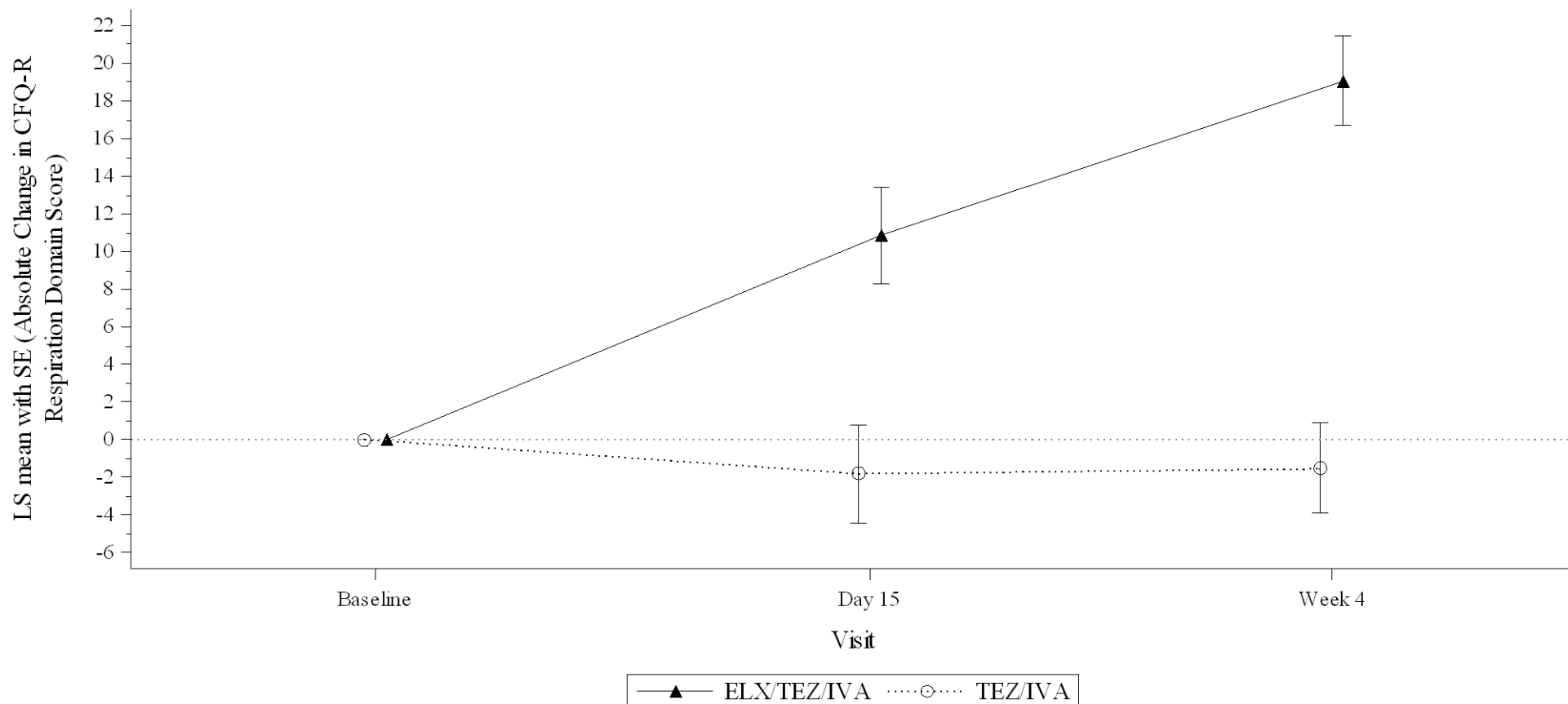
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Sex = Male

---

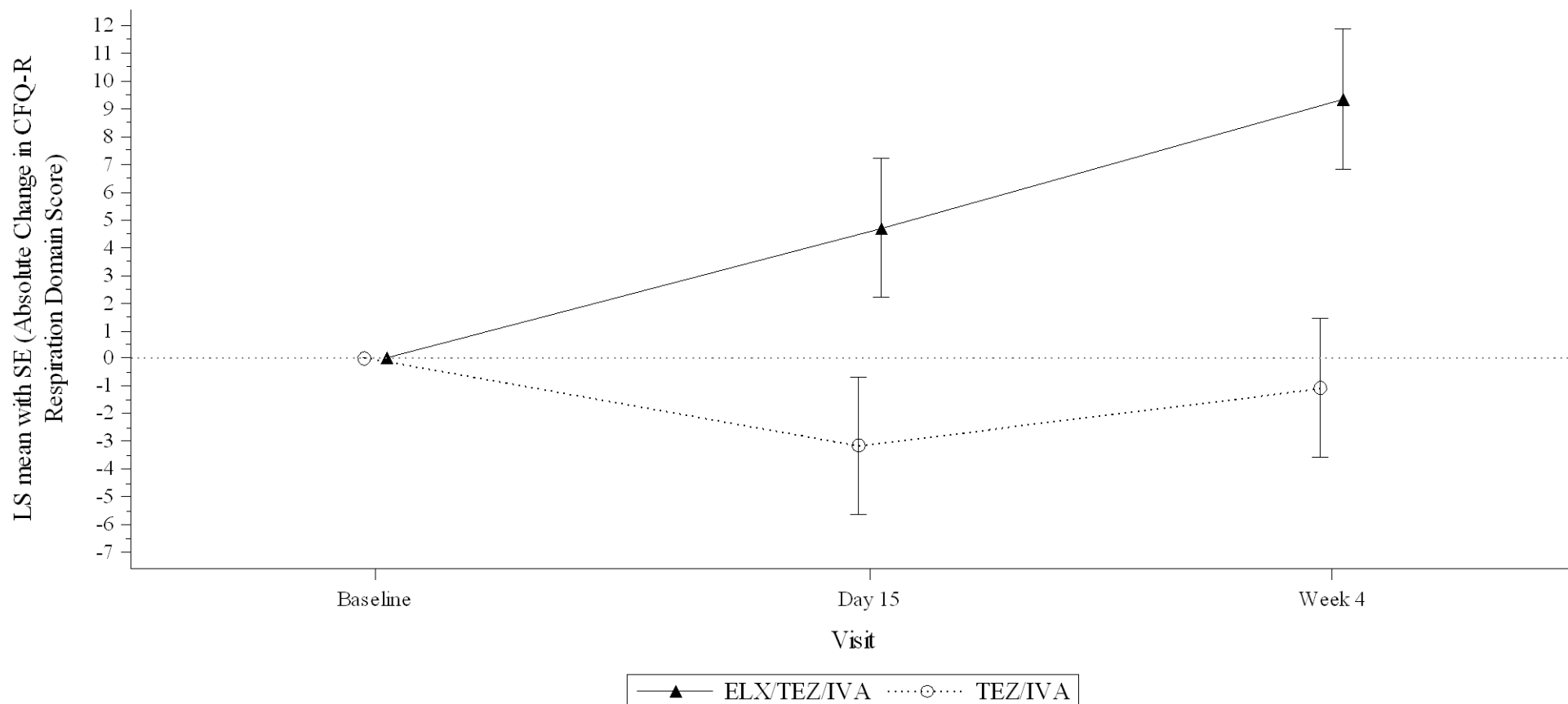
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Sex = Female

---

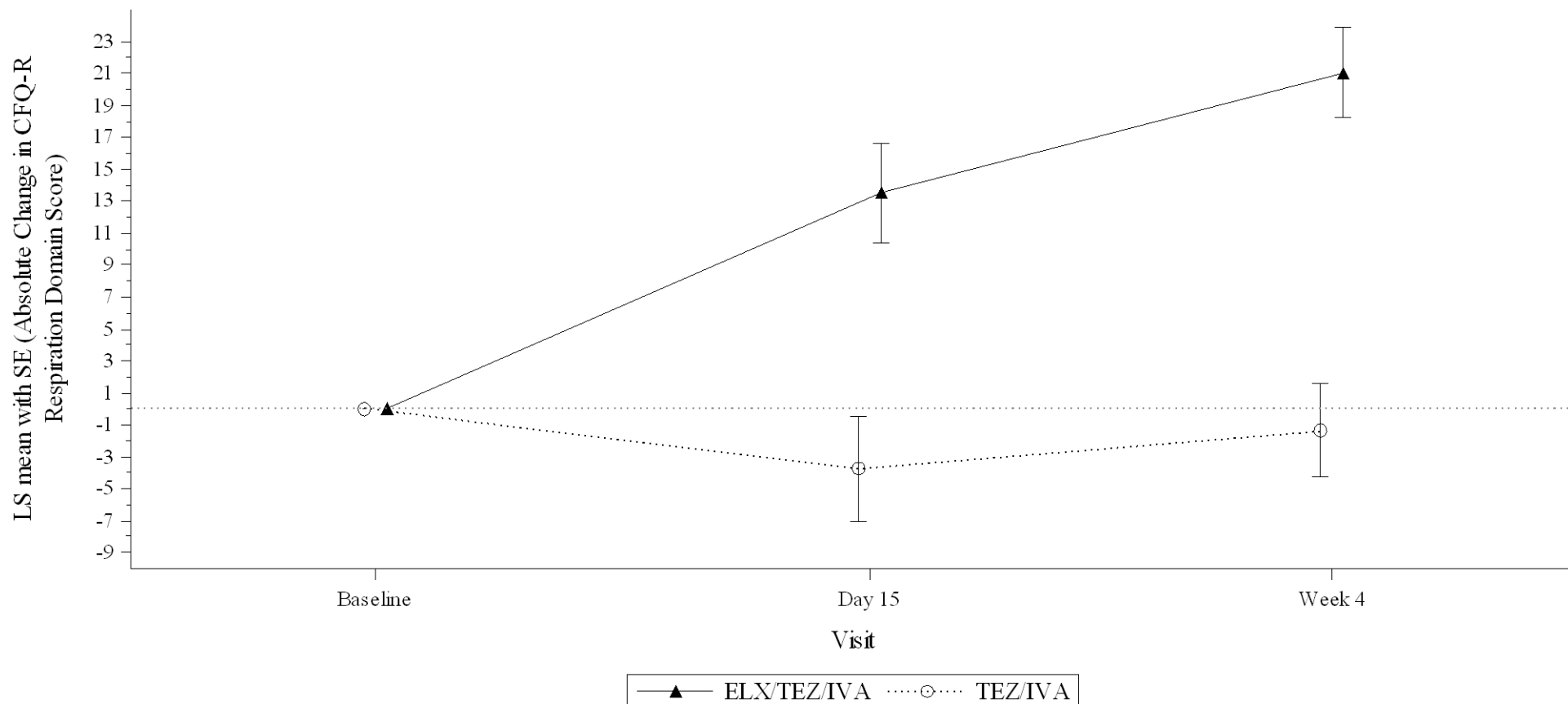
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Region = North America

---

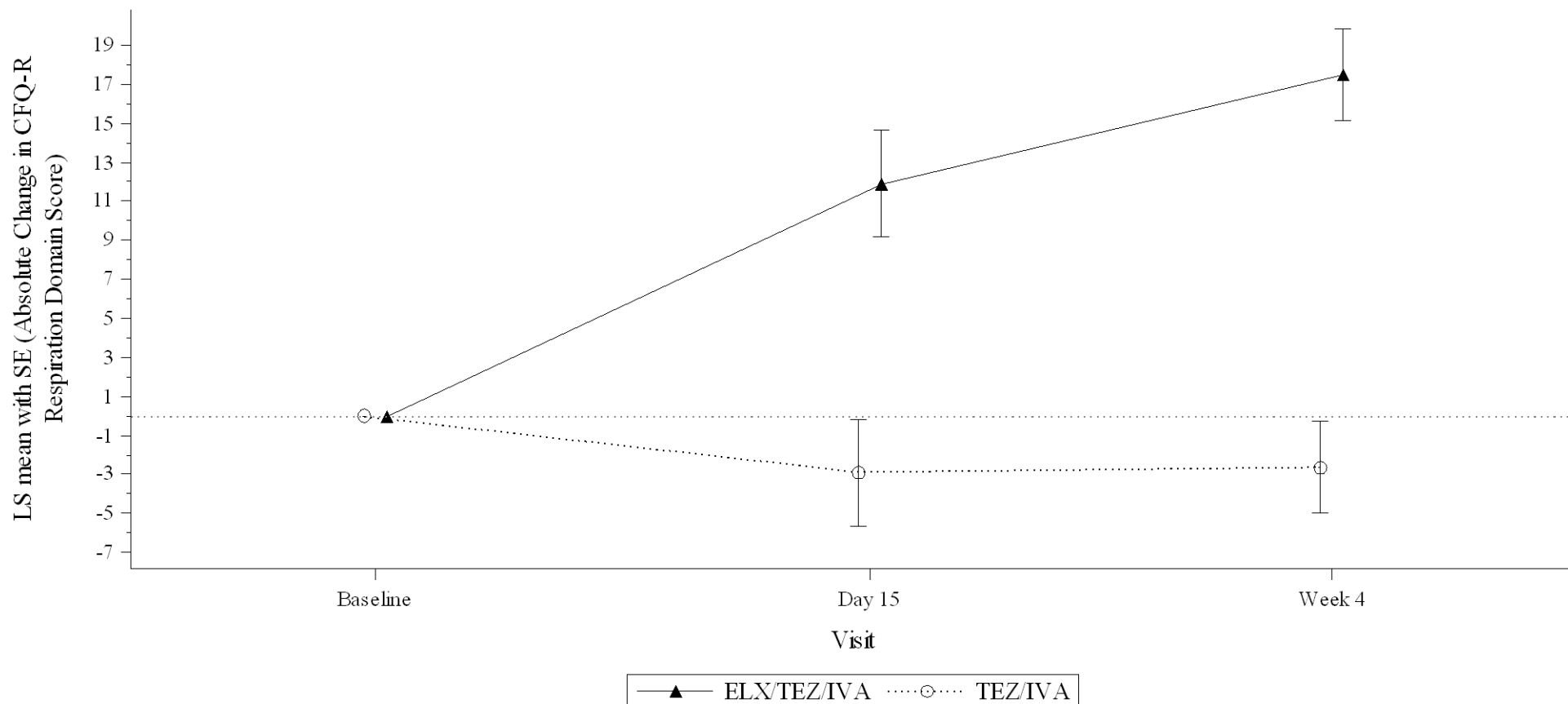
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Respiration  
Region = Europe

---

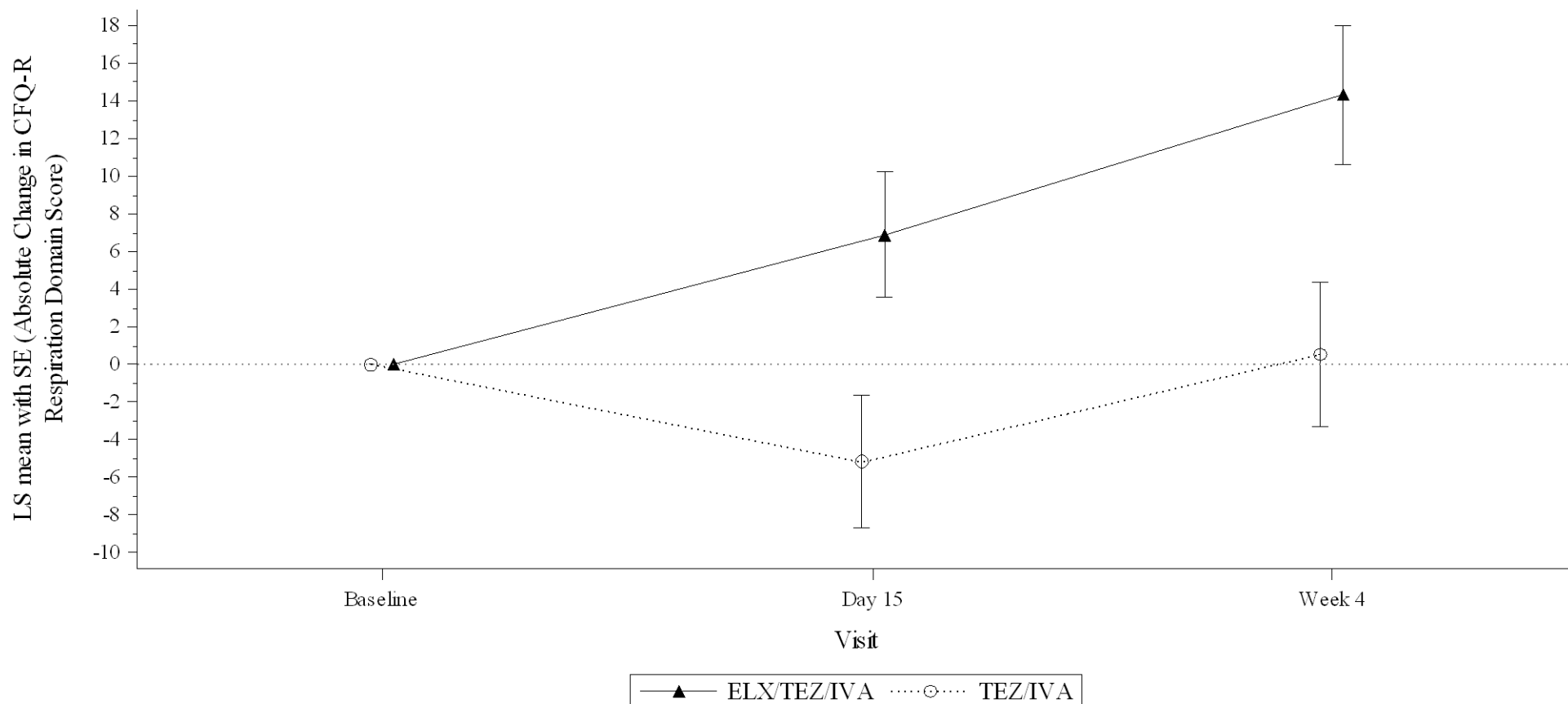
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

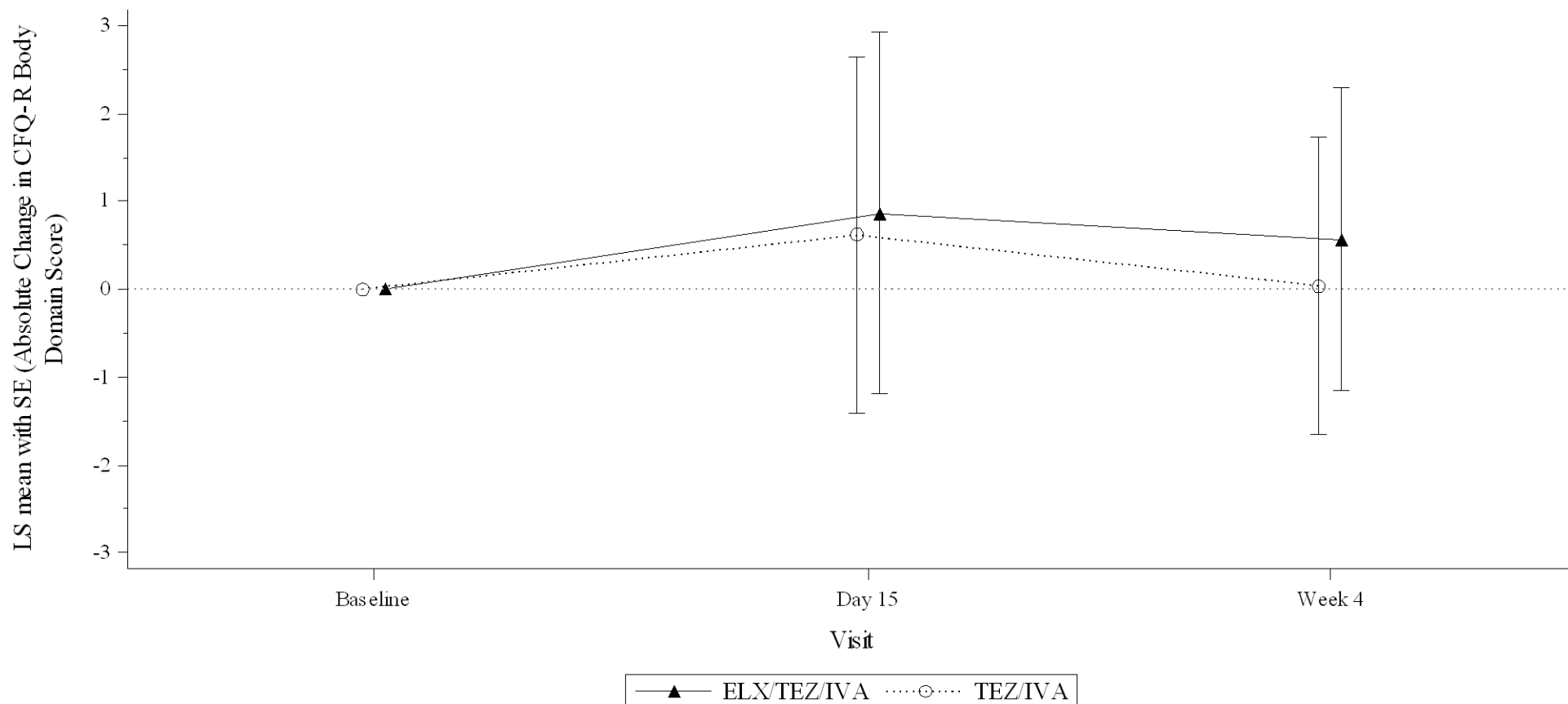
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

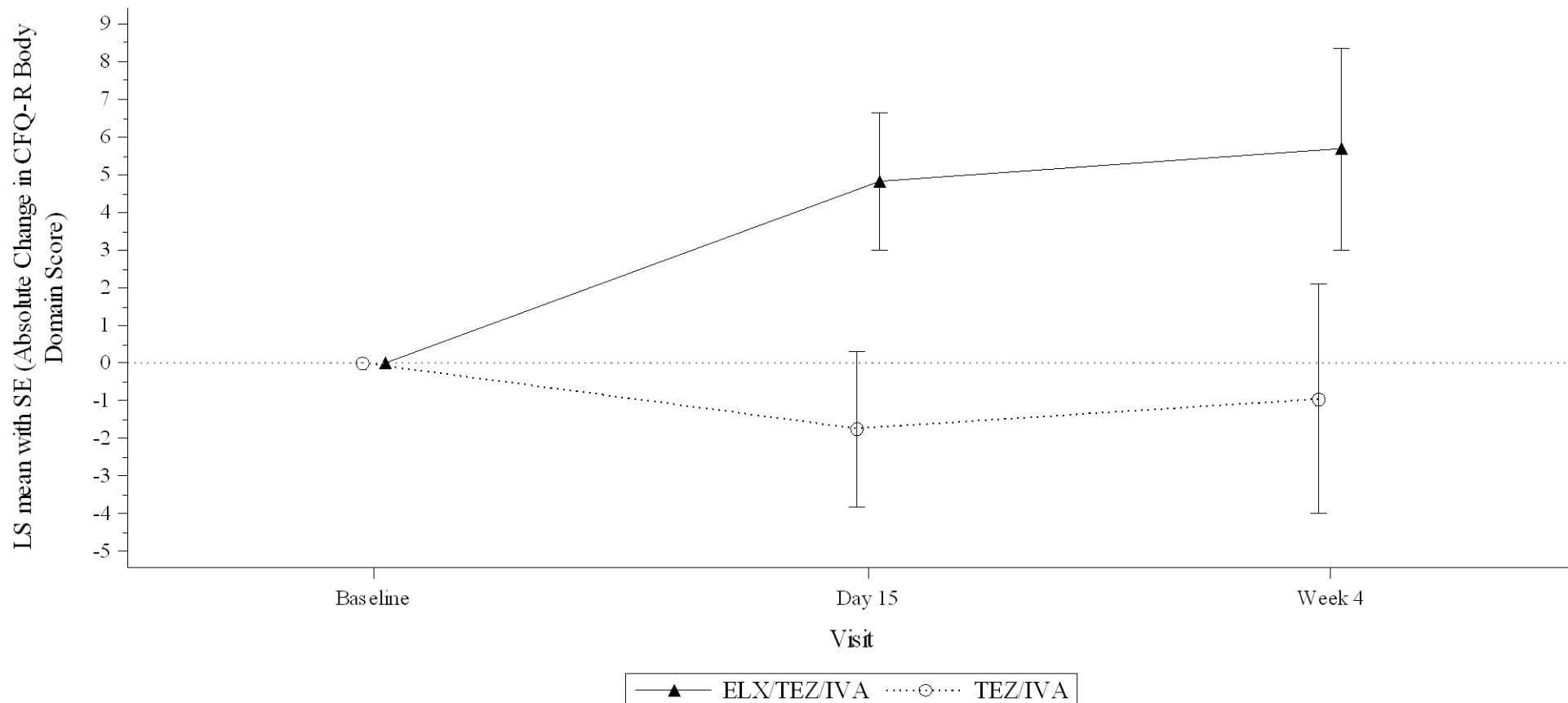
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Age at Screening < 18 years

---

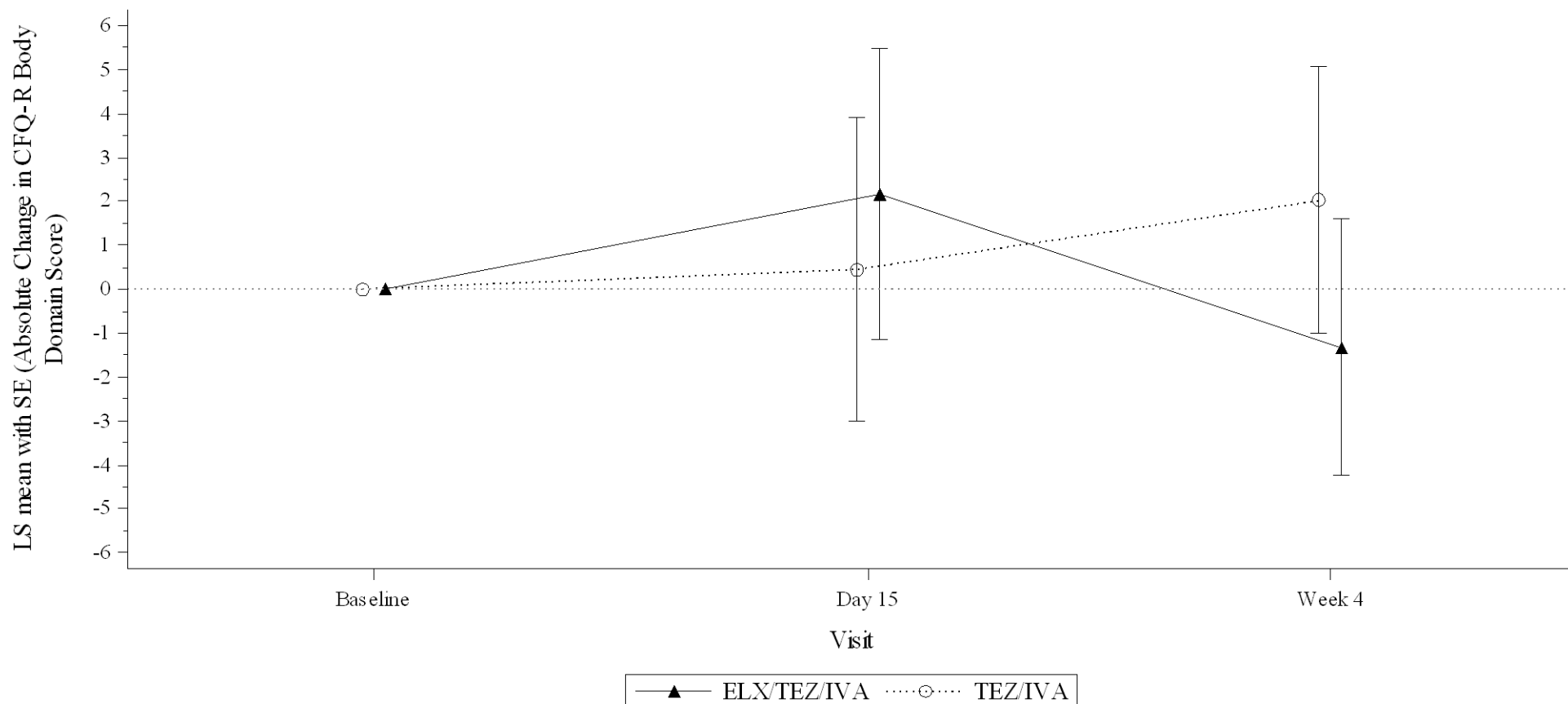
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

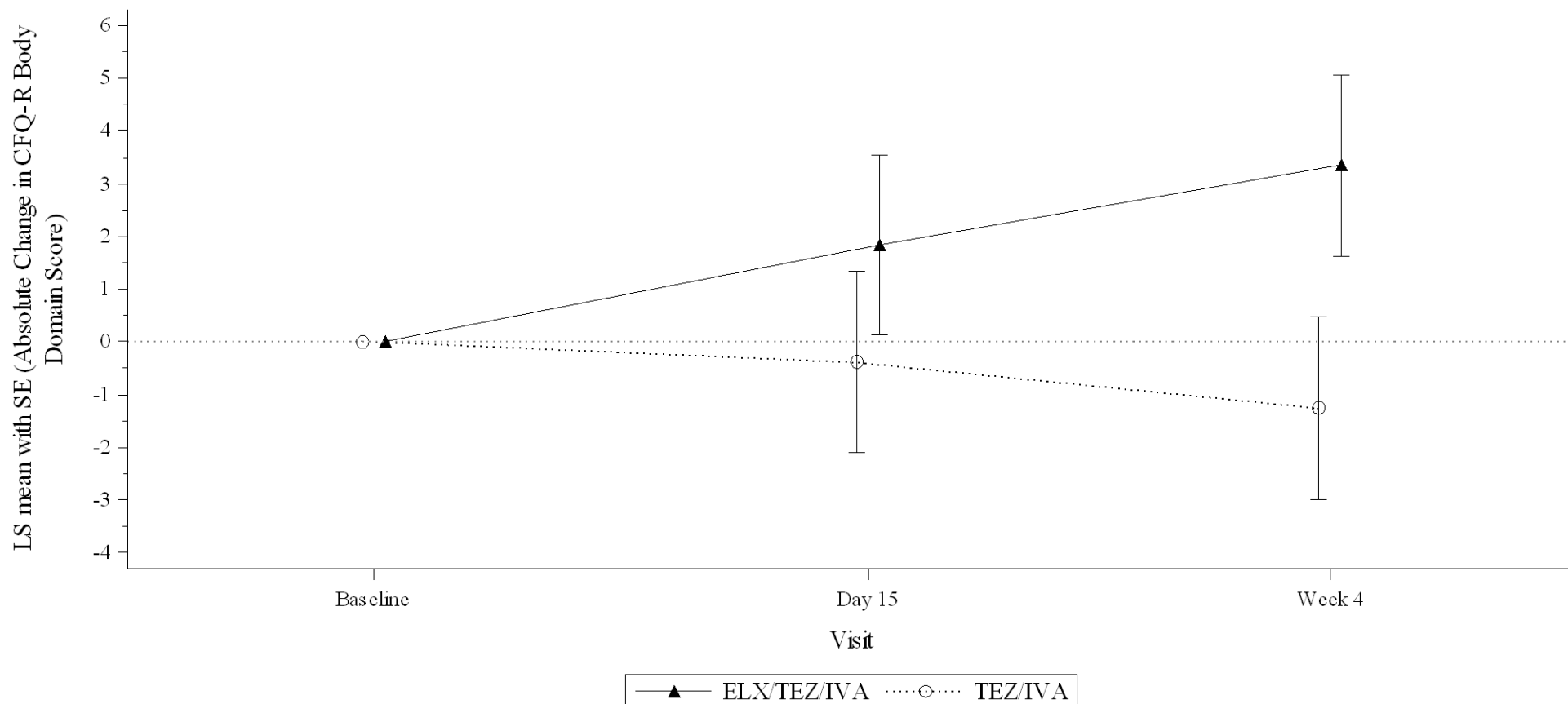
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Sex = Male

---

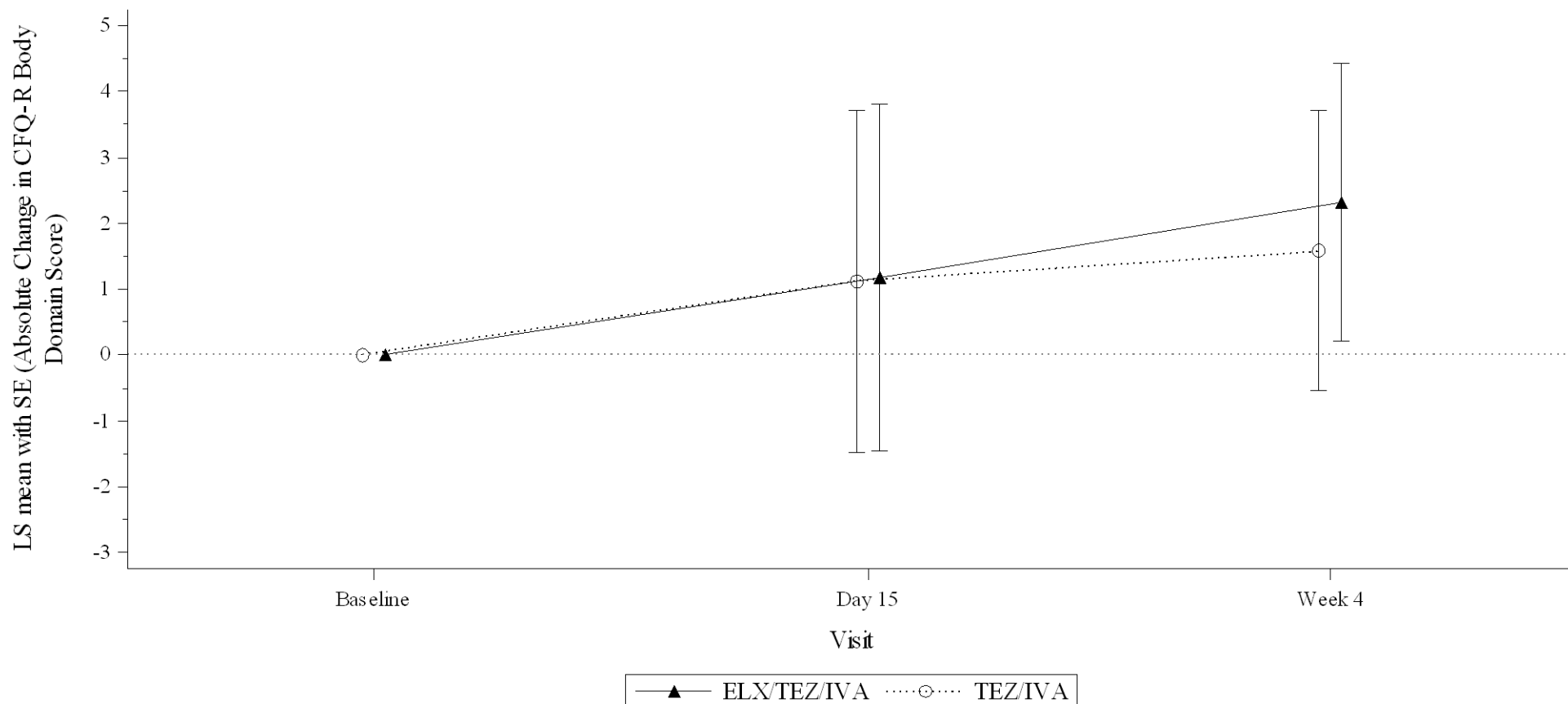
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Sex = Female

---

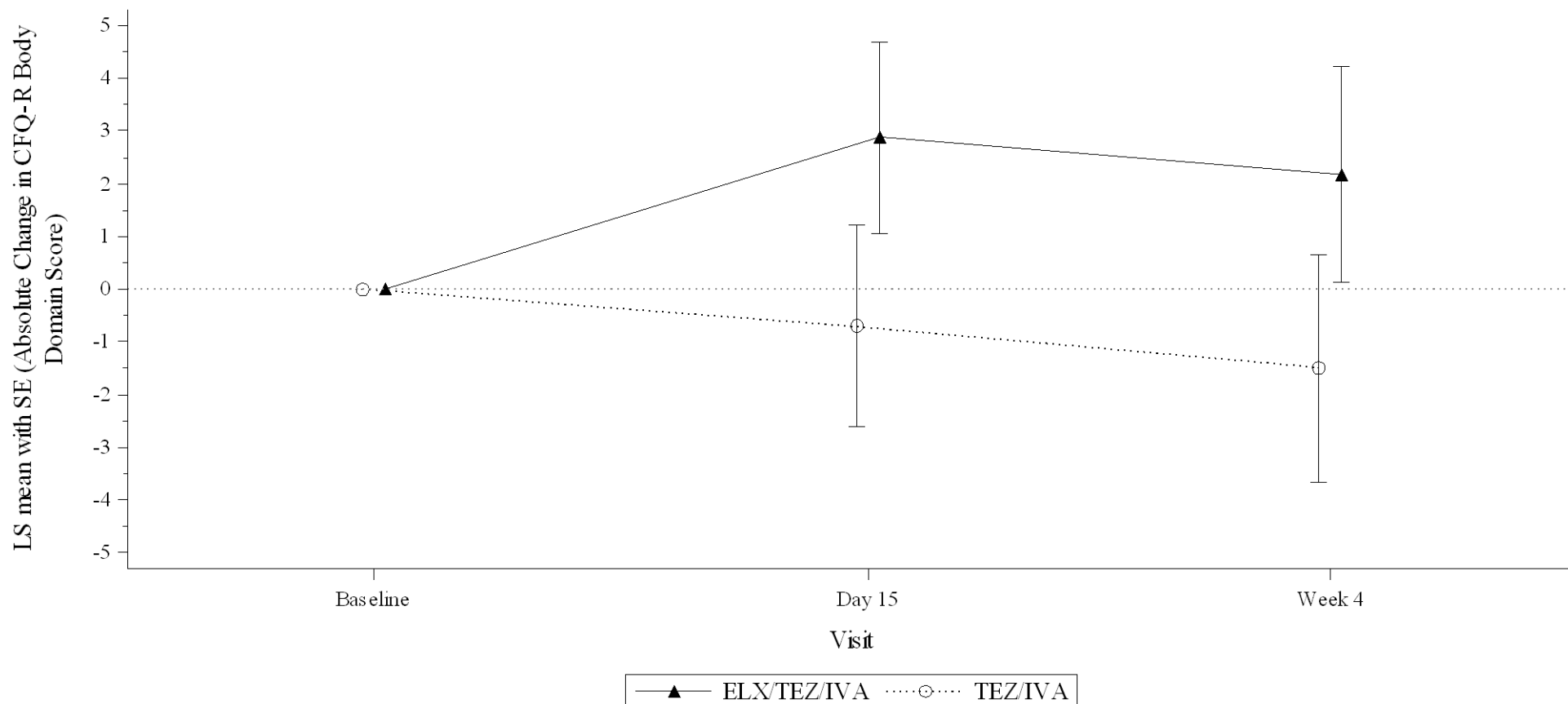
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Region = North America

---

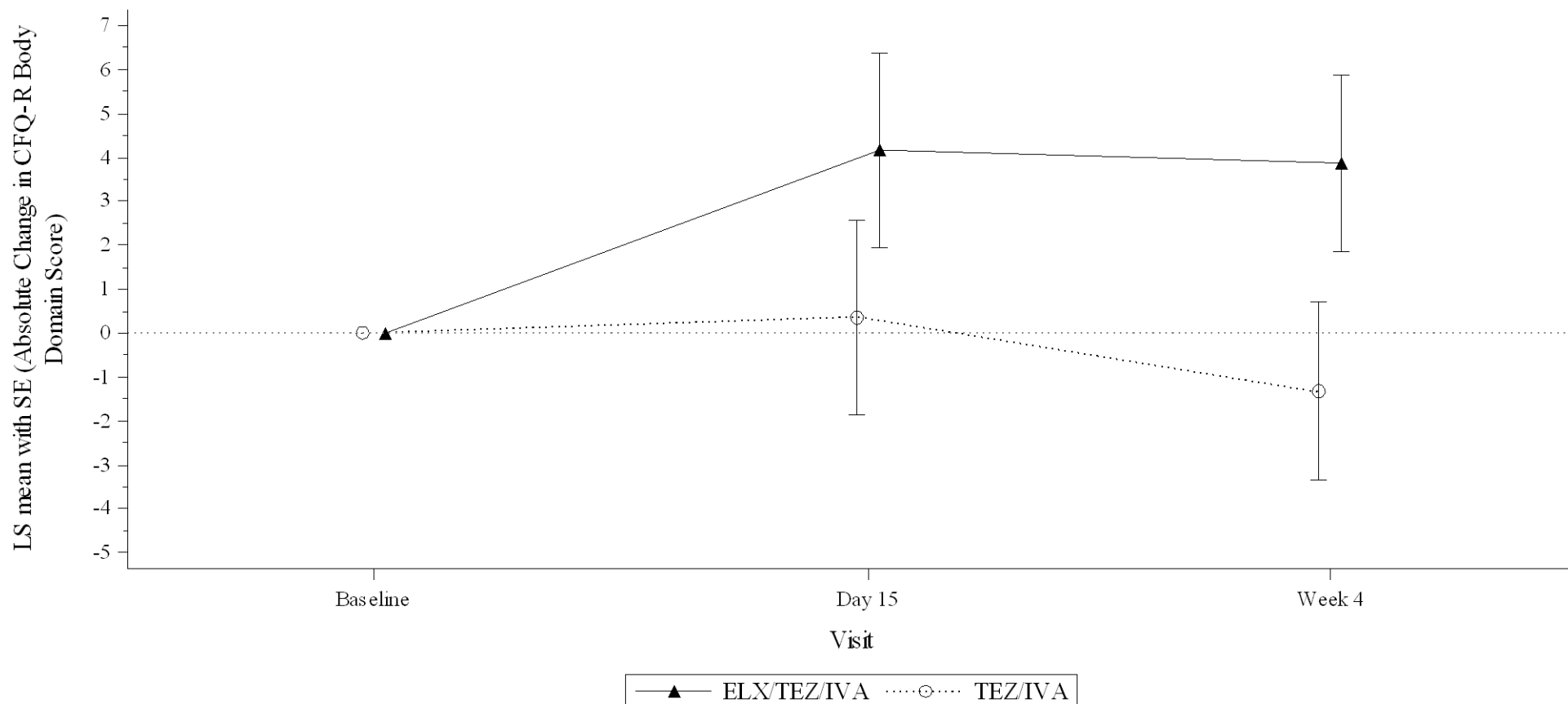
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Body  
Region = Europe

---

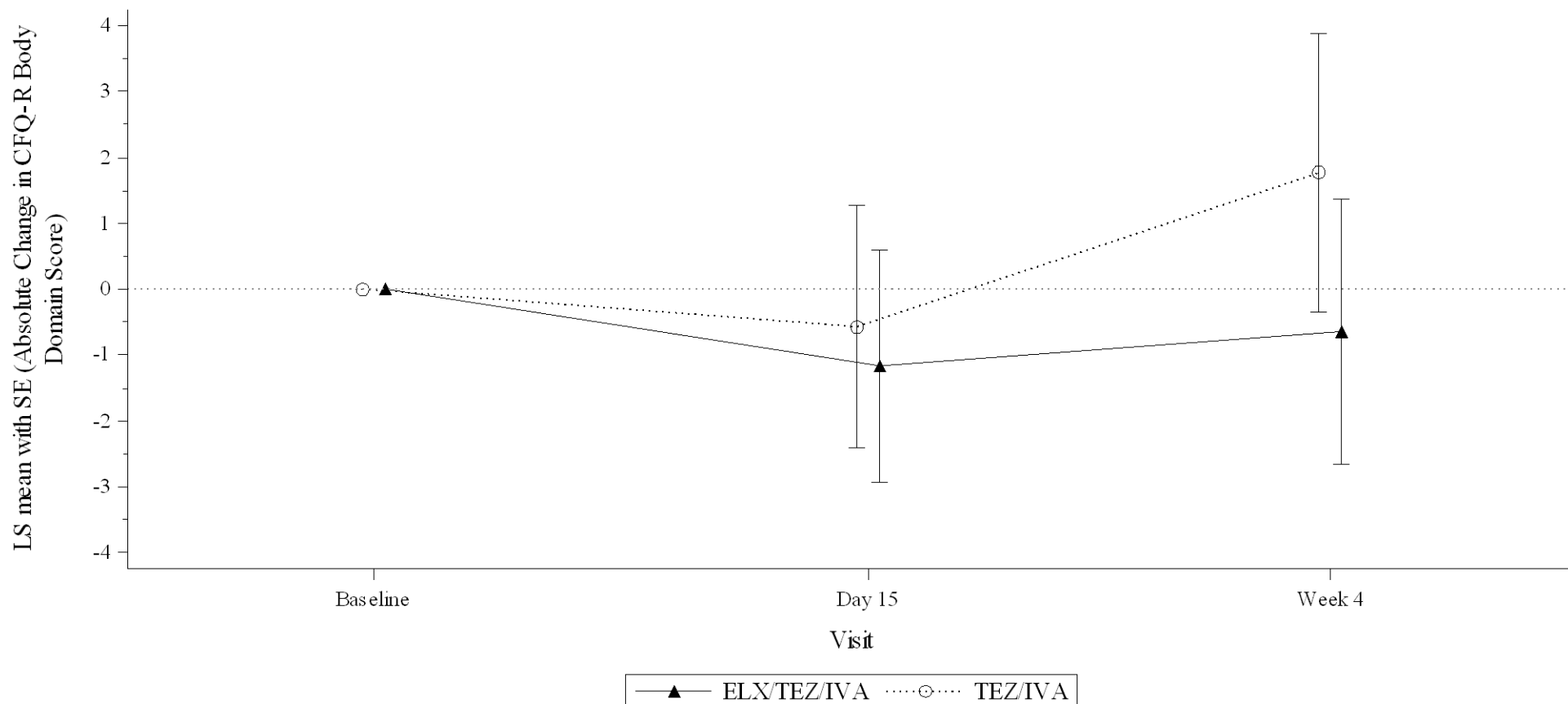
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

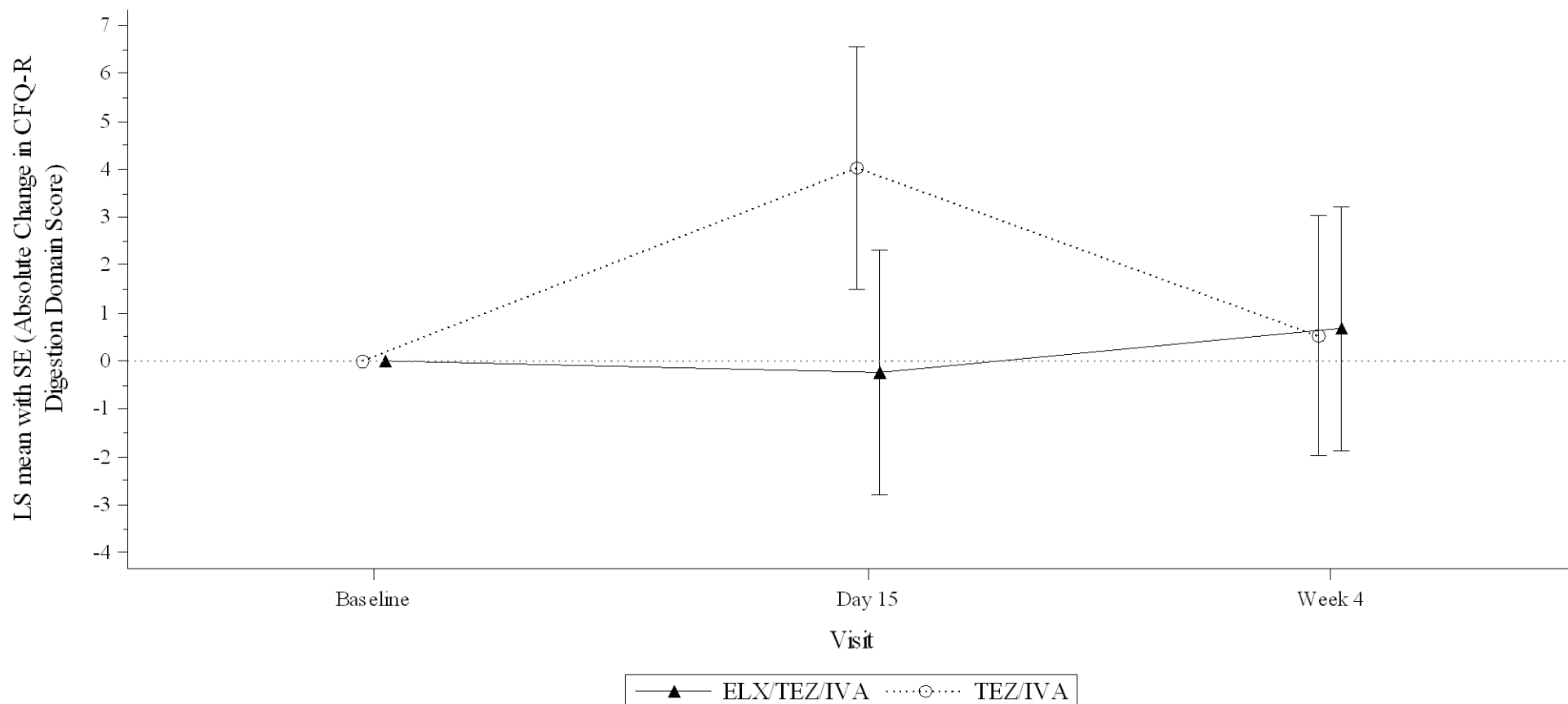
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

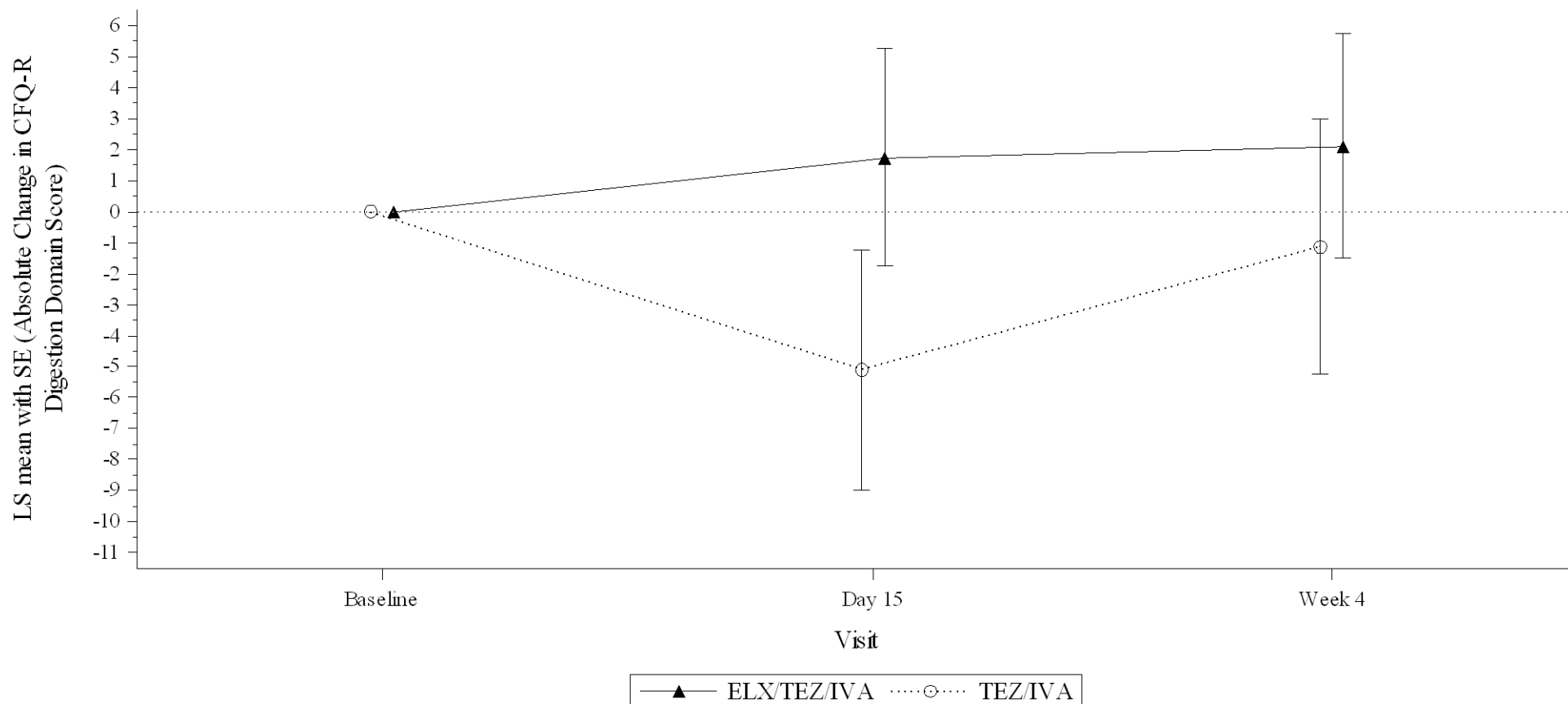
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Age at Screening < 18 years

---

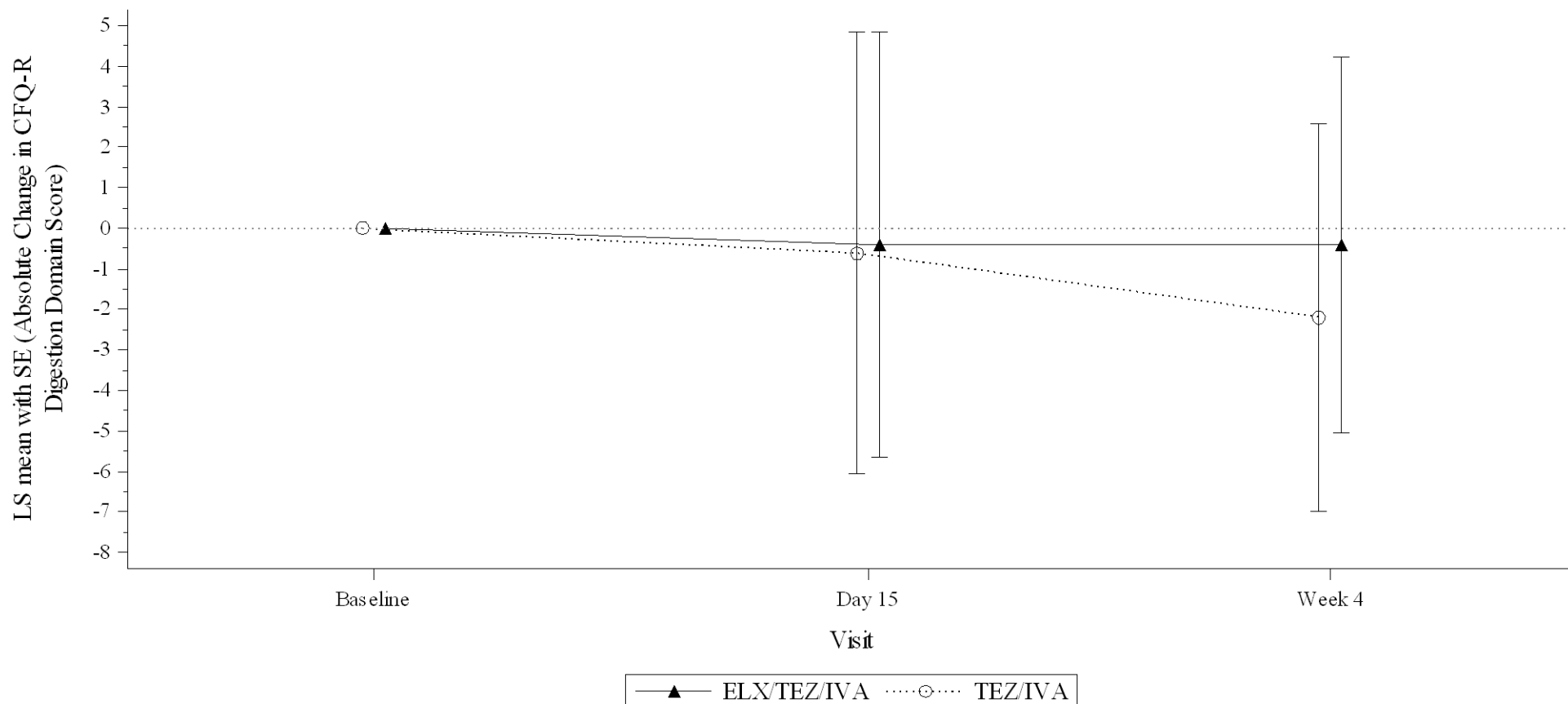
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

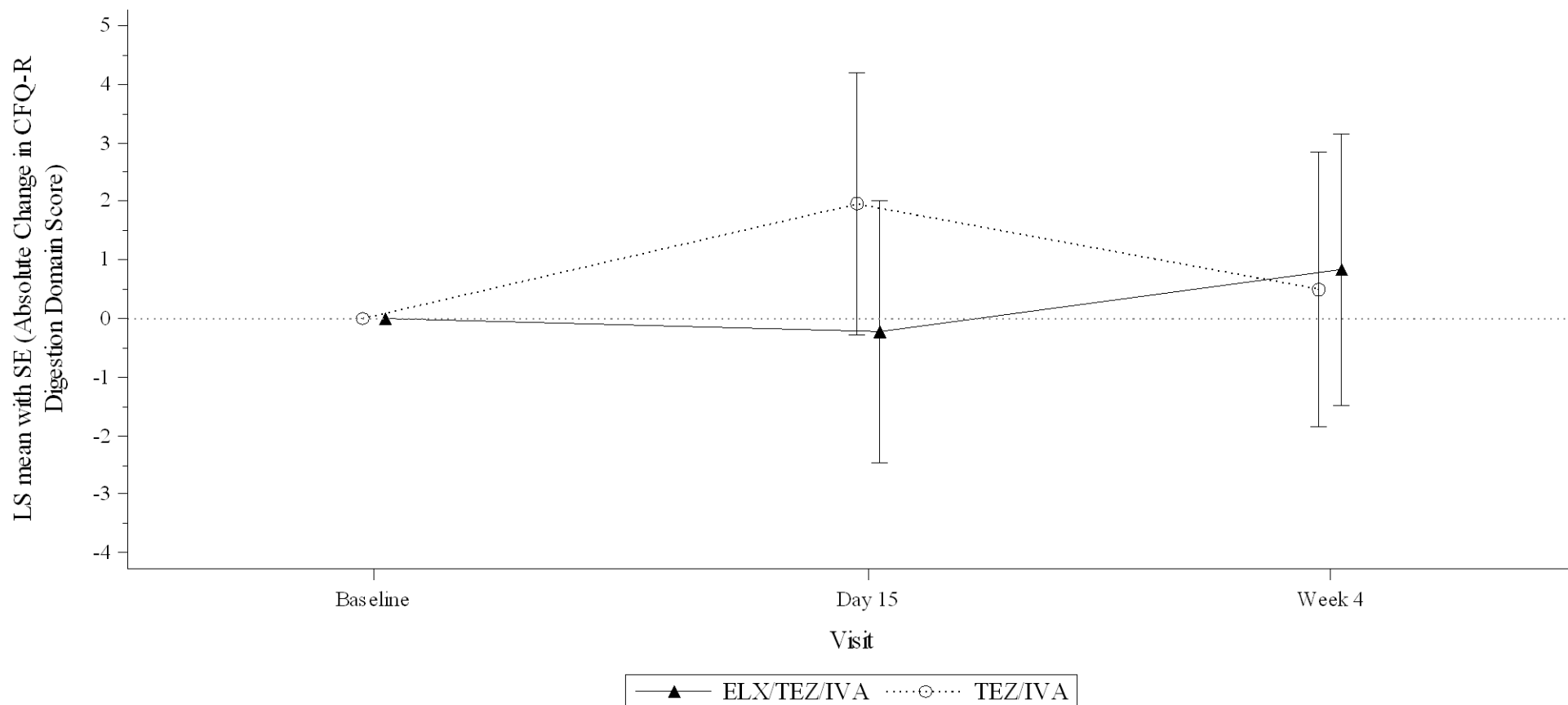
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Sex = Male

---

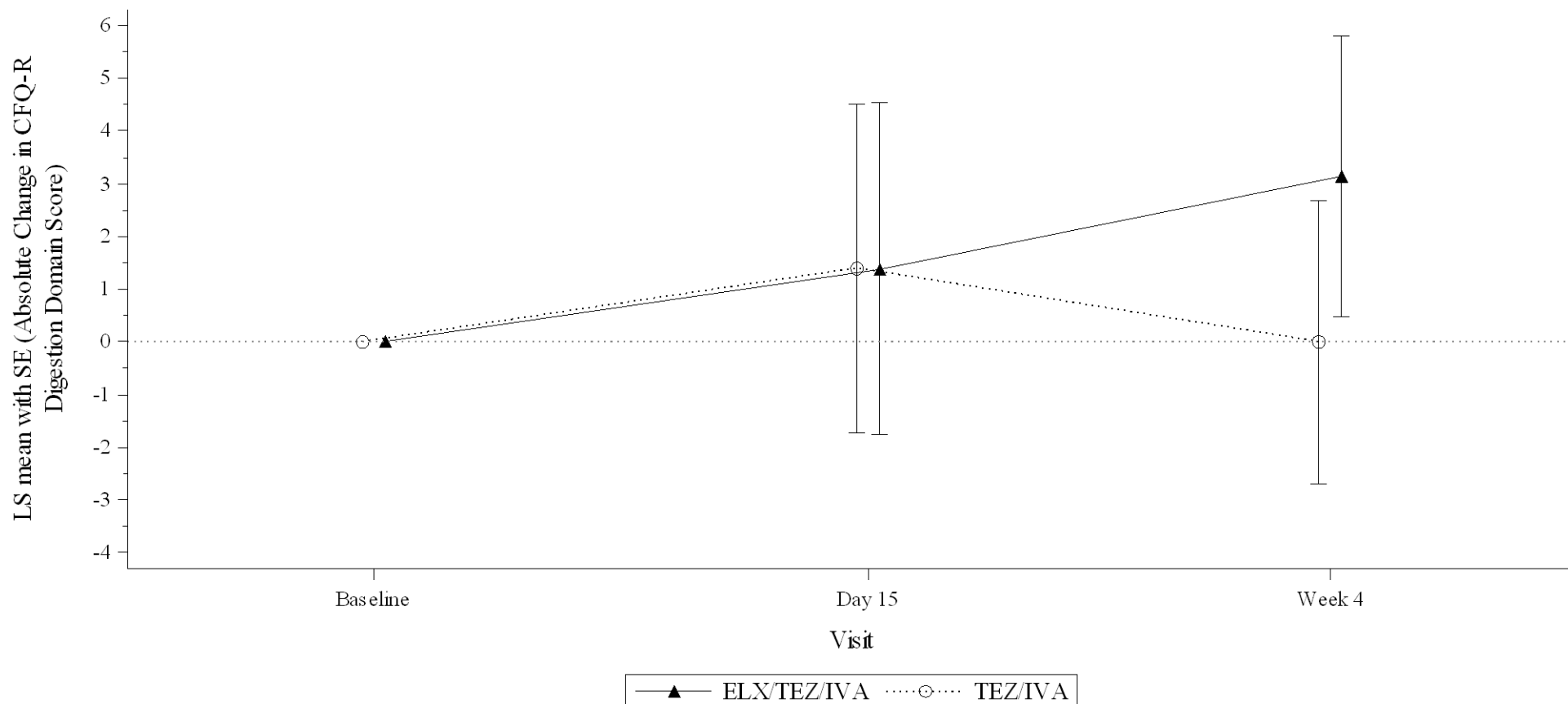
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Sex = Female

---

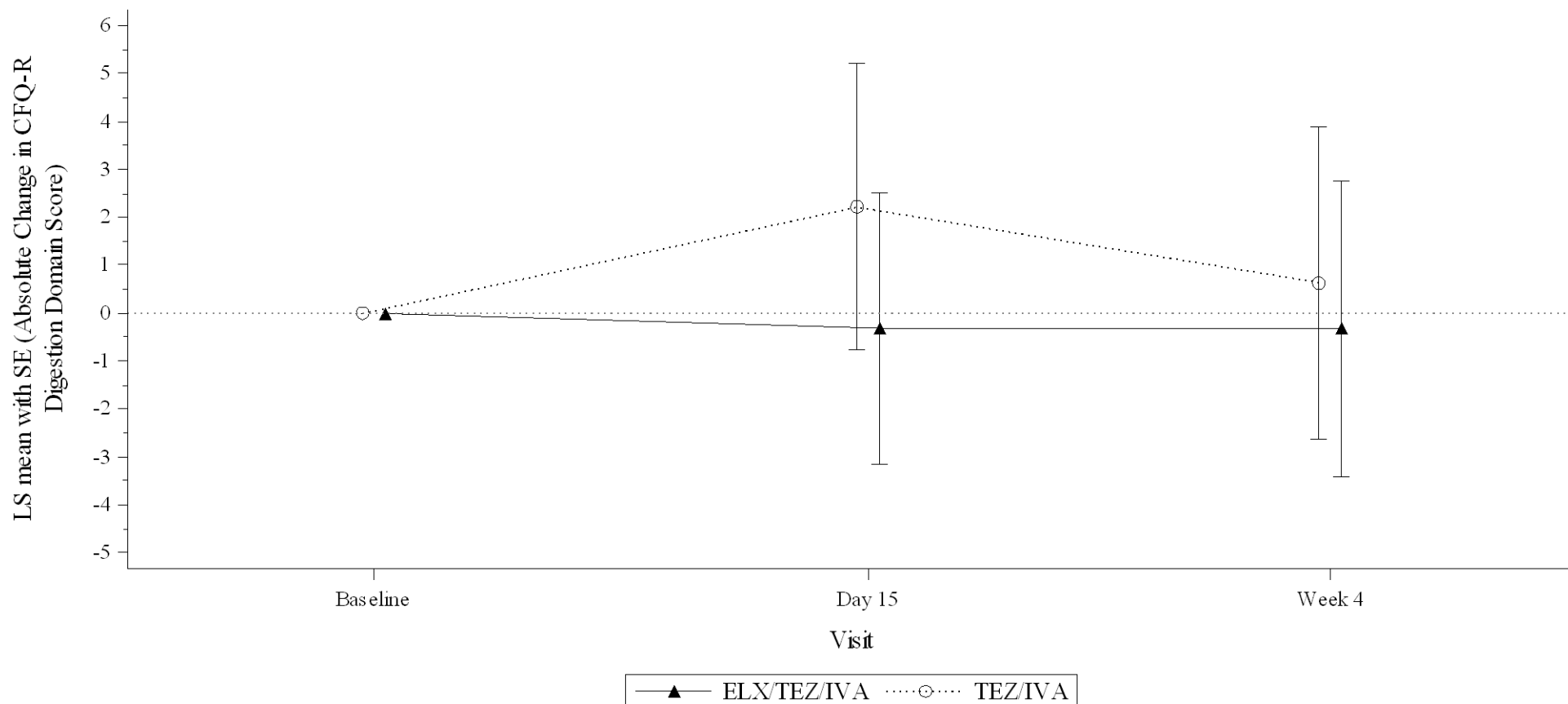
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Region = North America

---

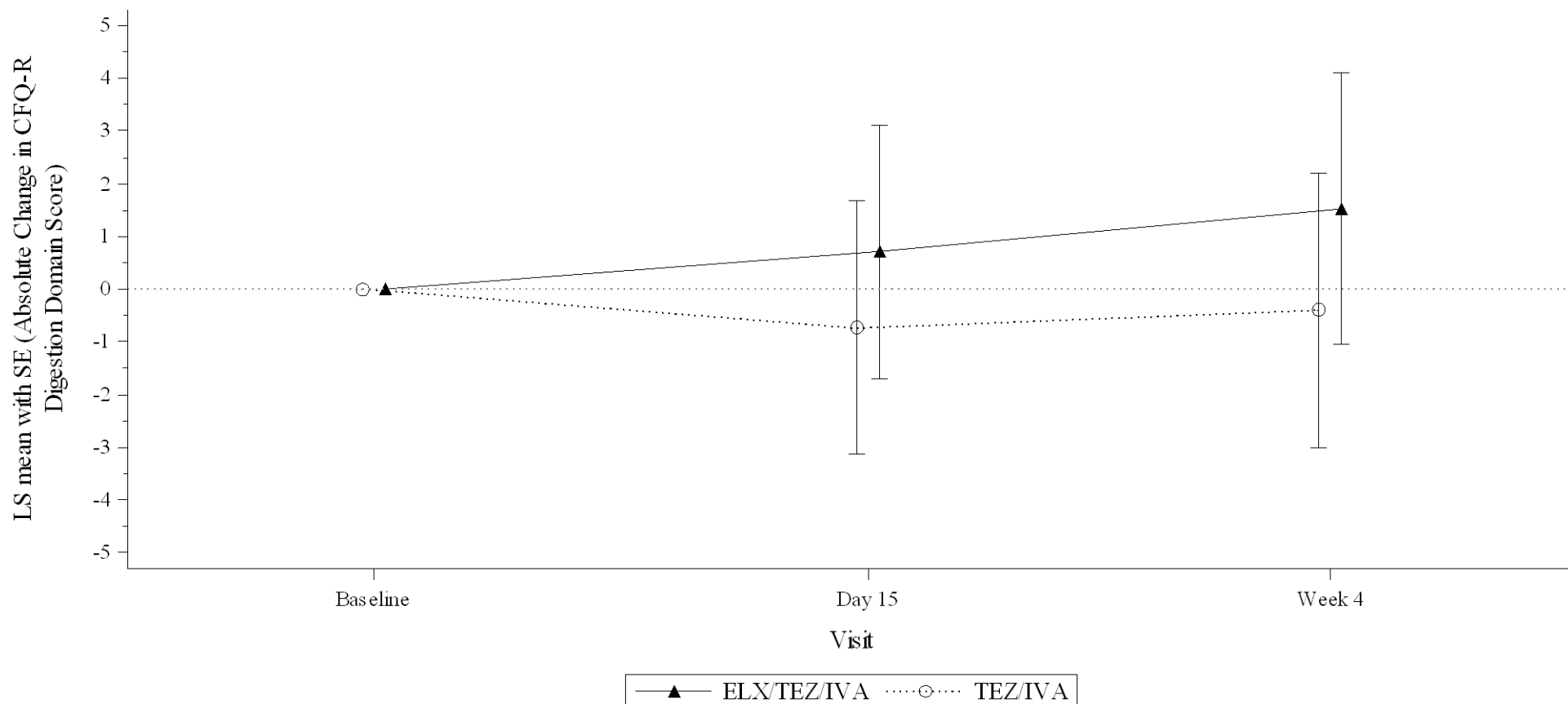
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Digestion  
Region = Europe

---

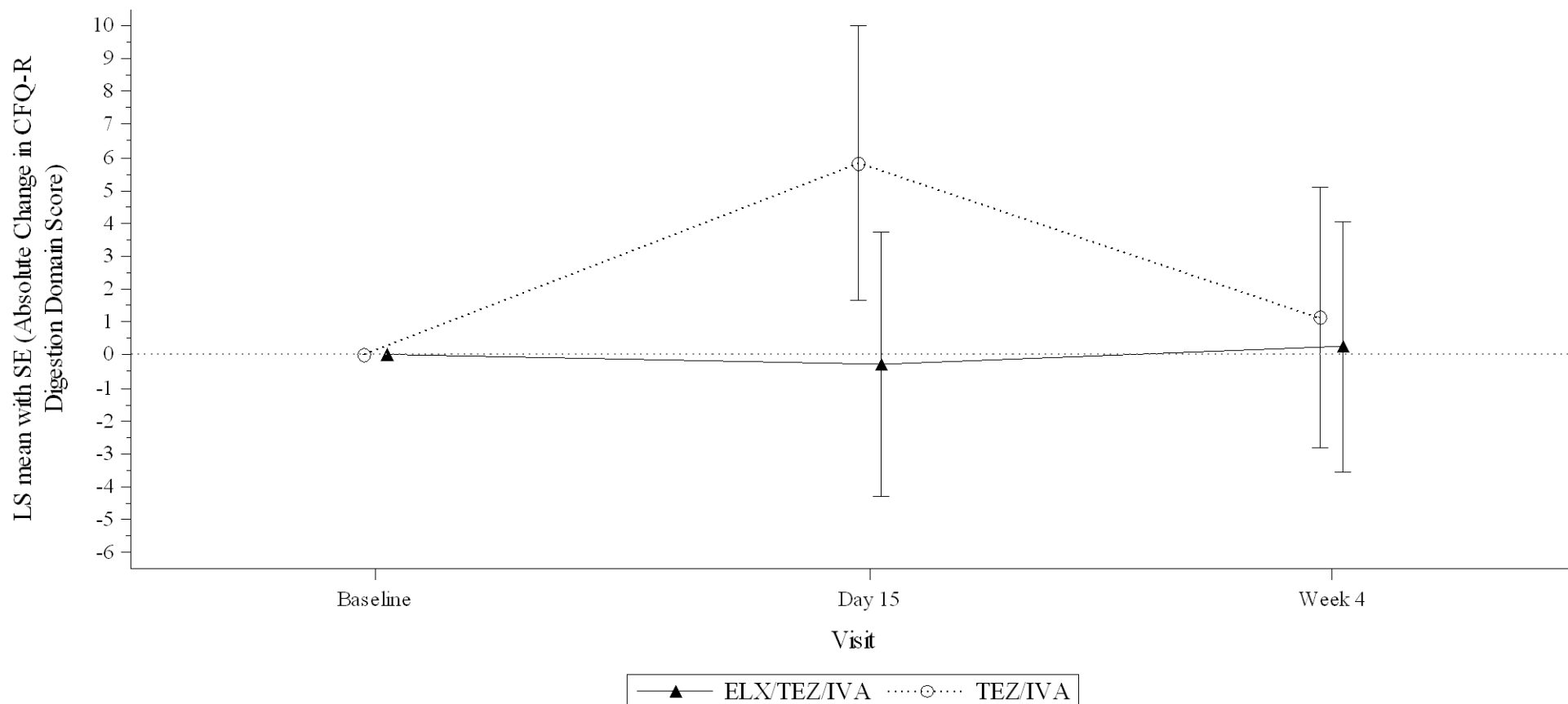
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

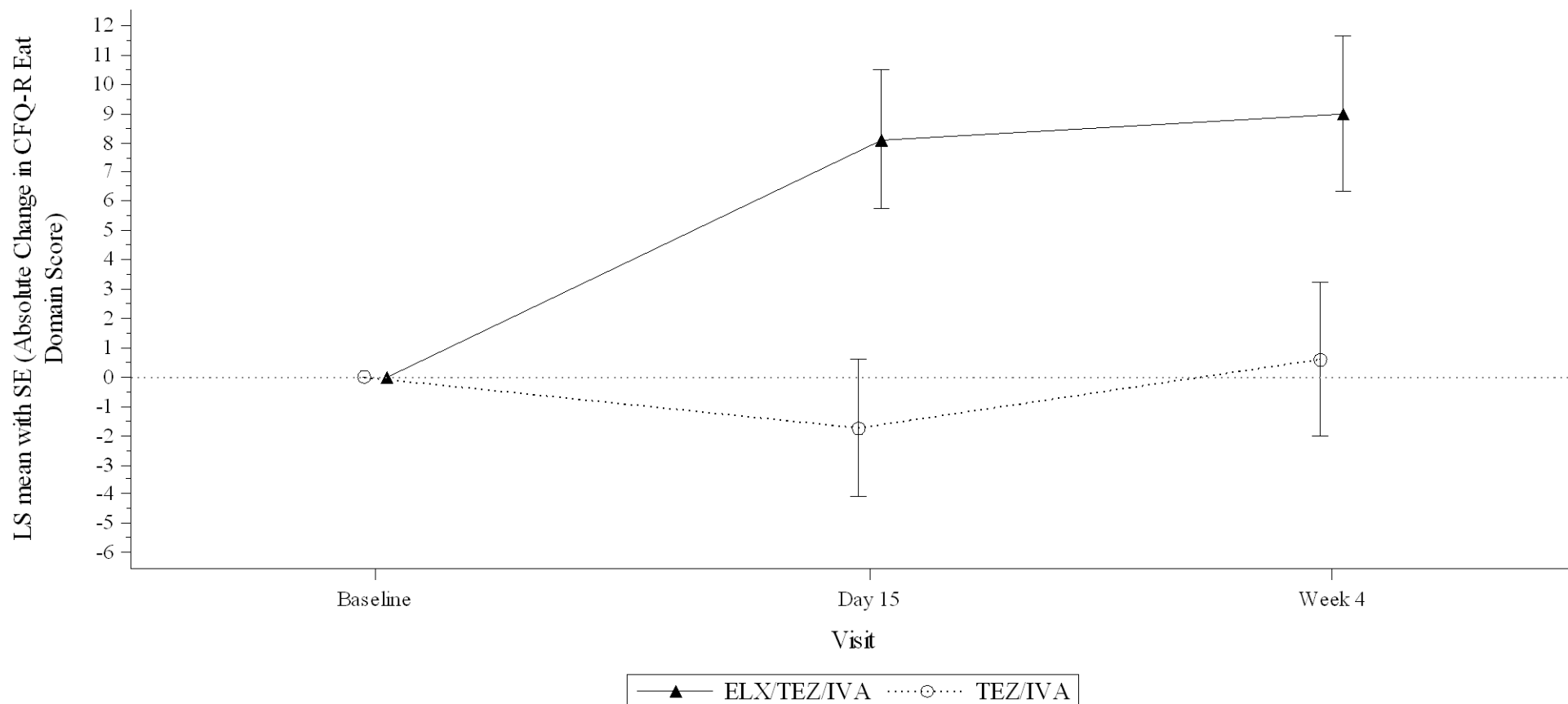
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

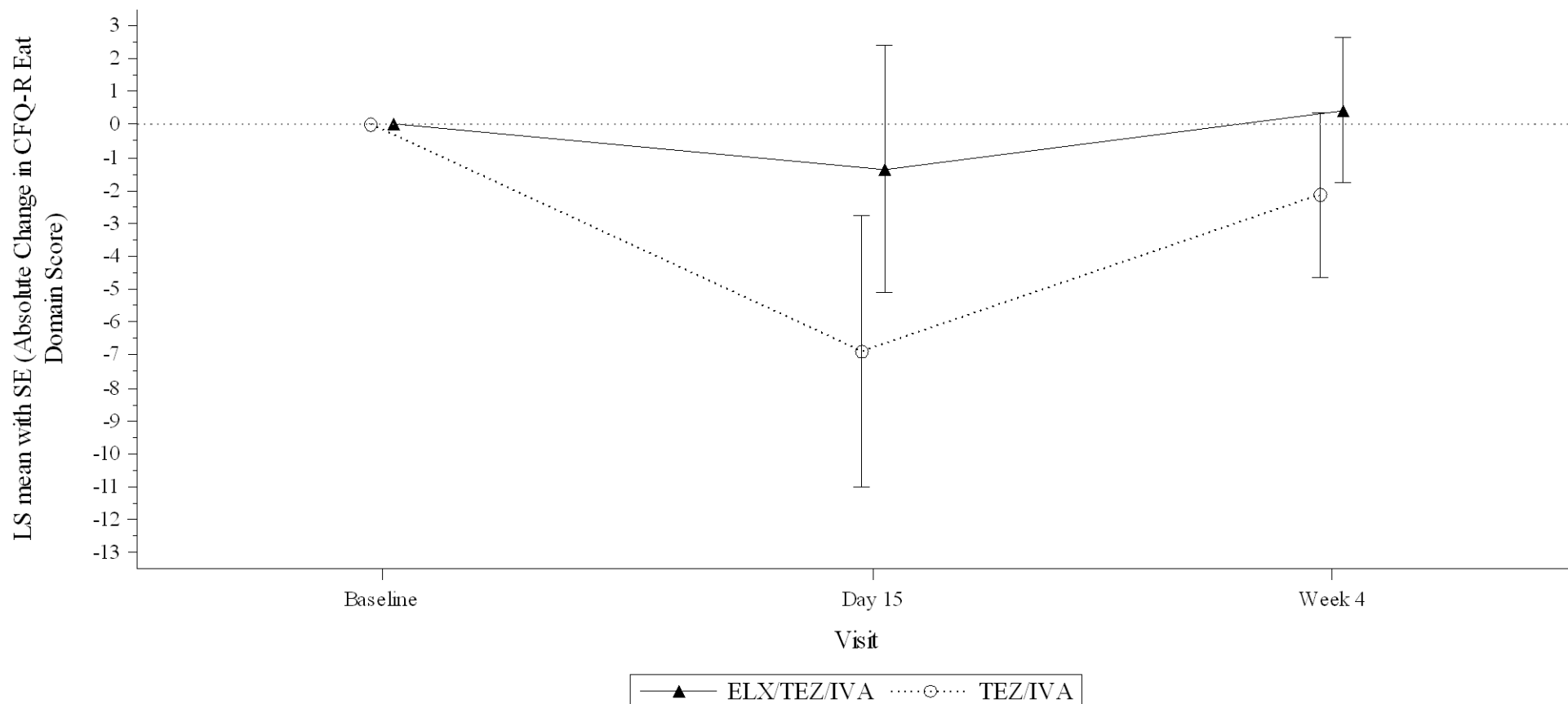
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Age at Screening < 18 years

---

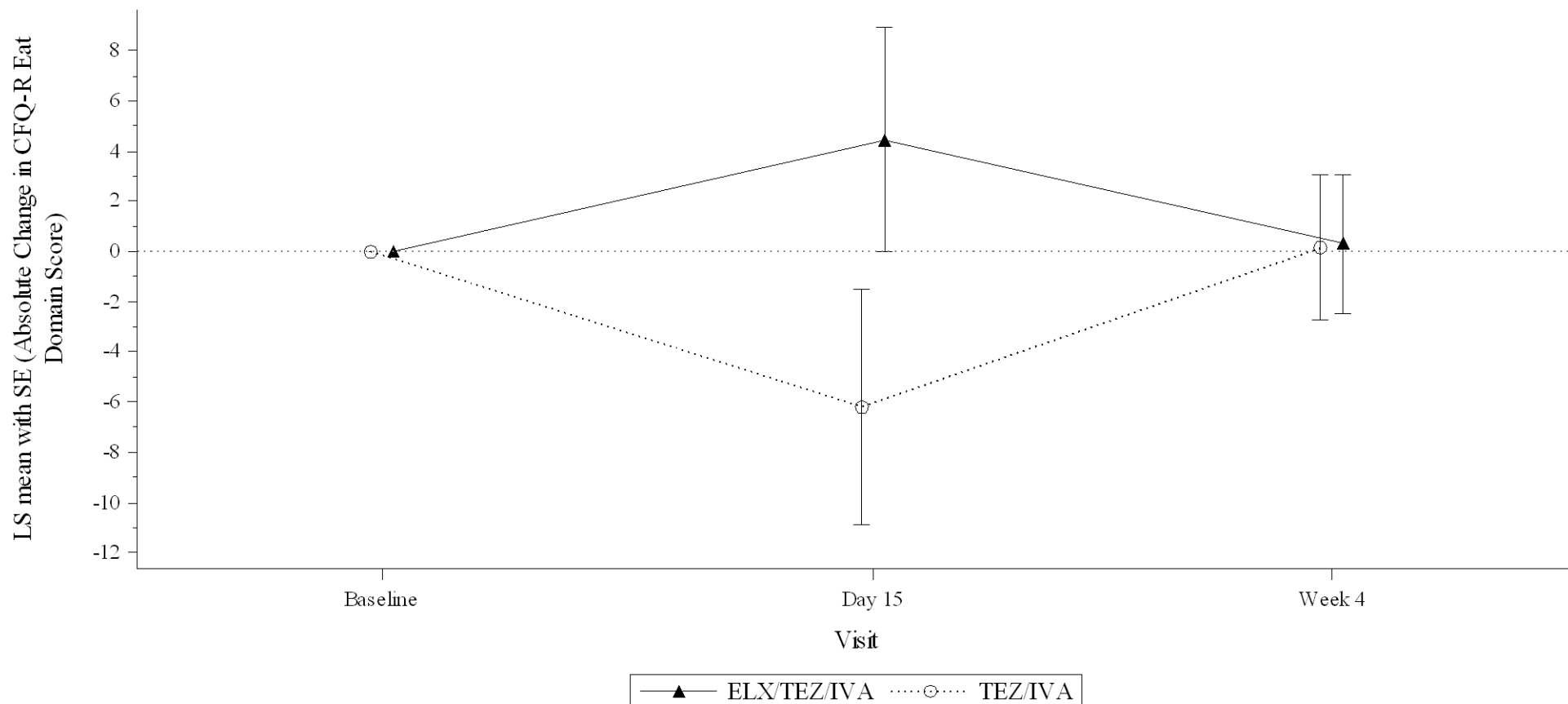
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

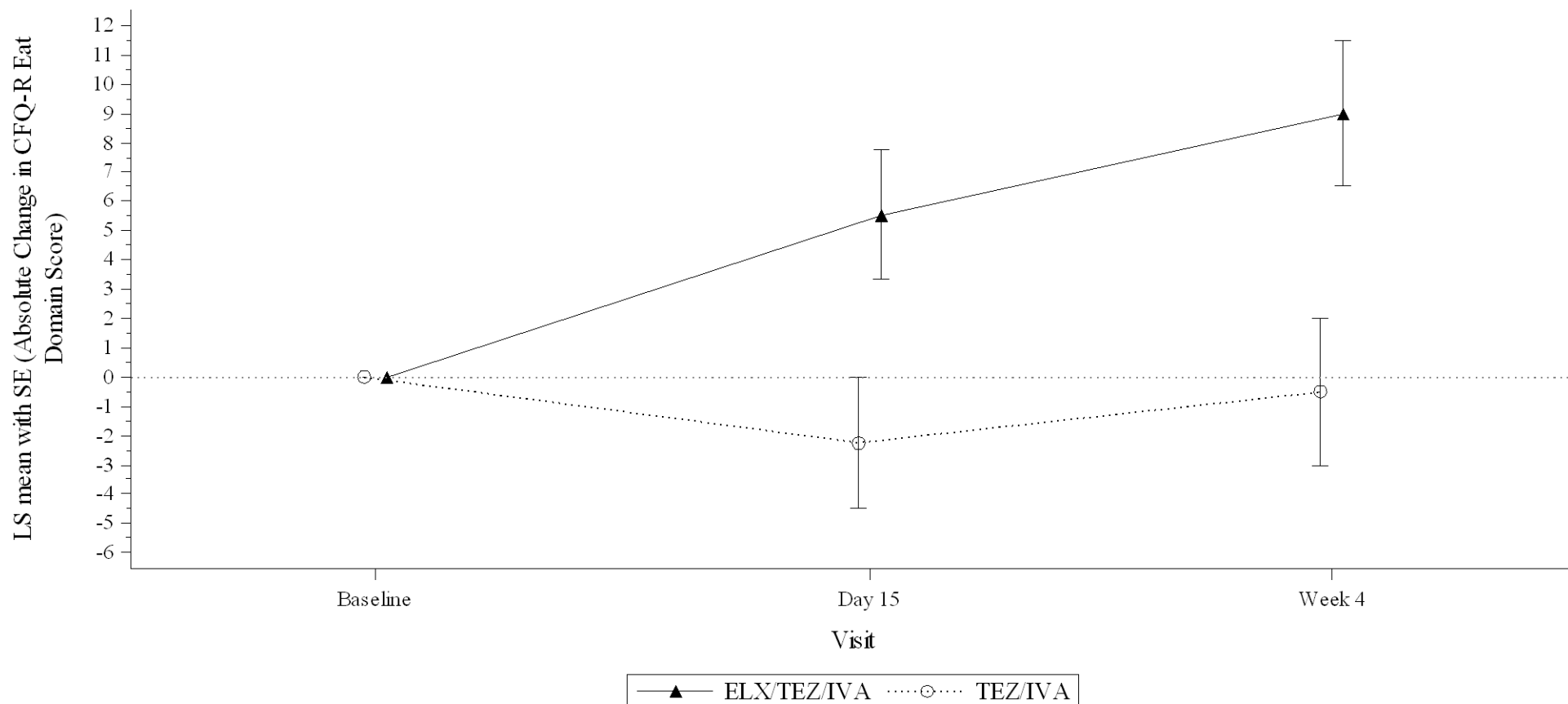
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-q-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Sex = Male

---

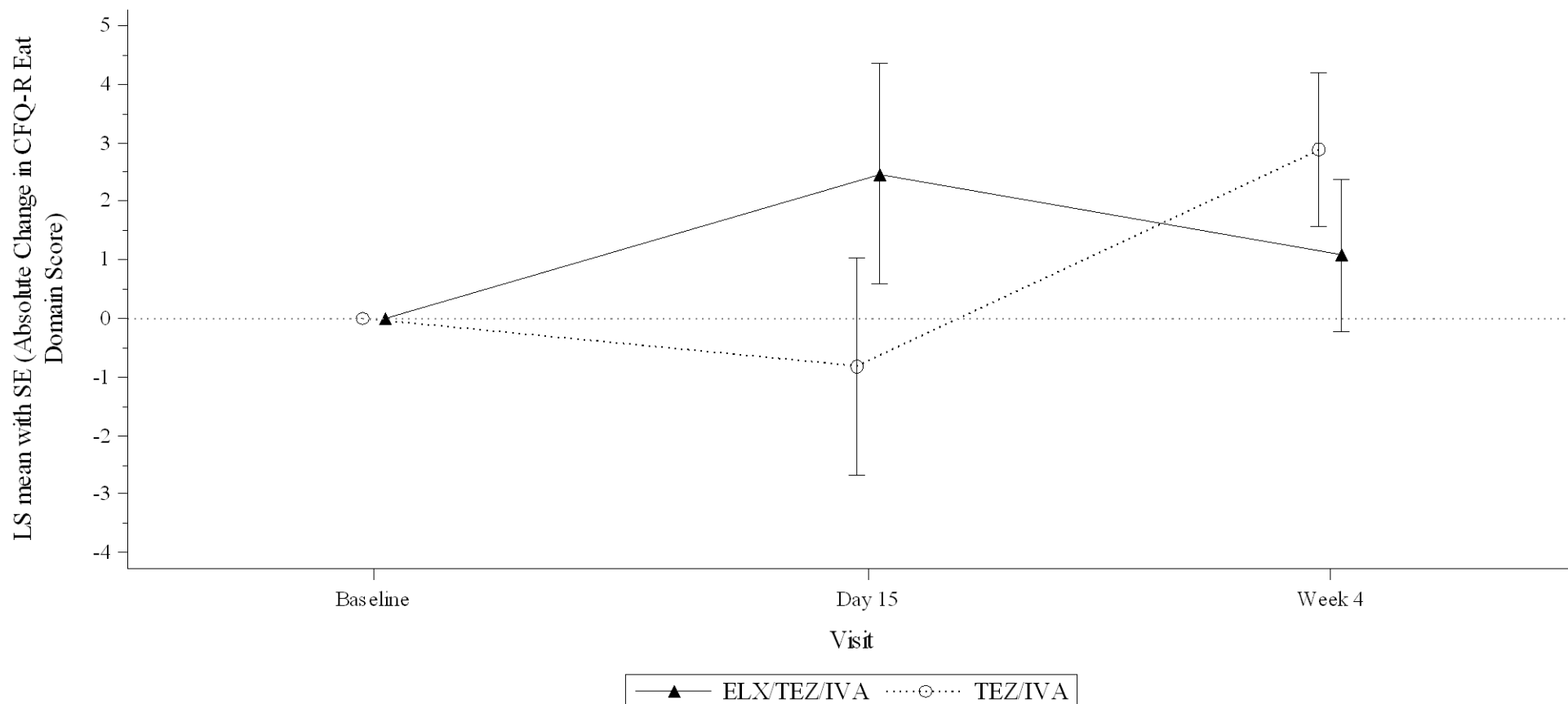
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Sex = Female

---

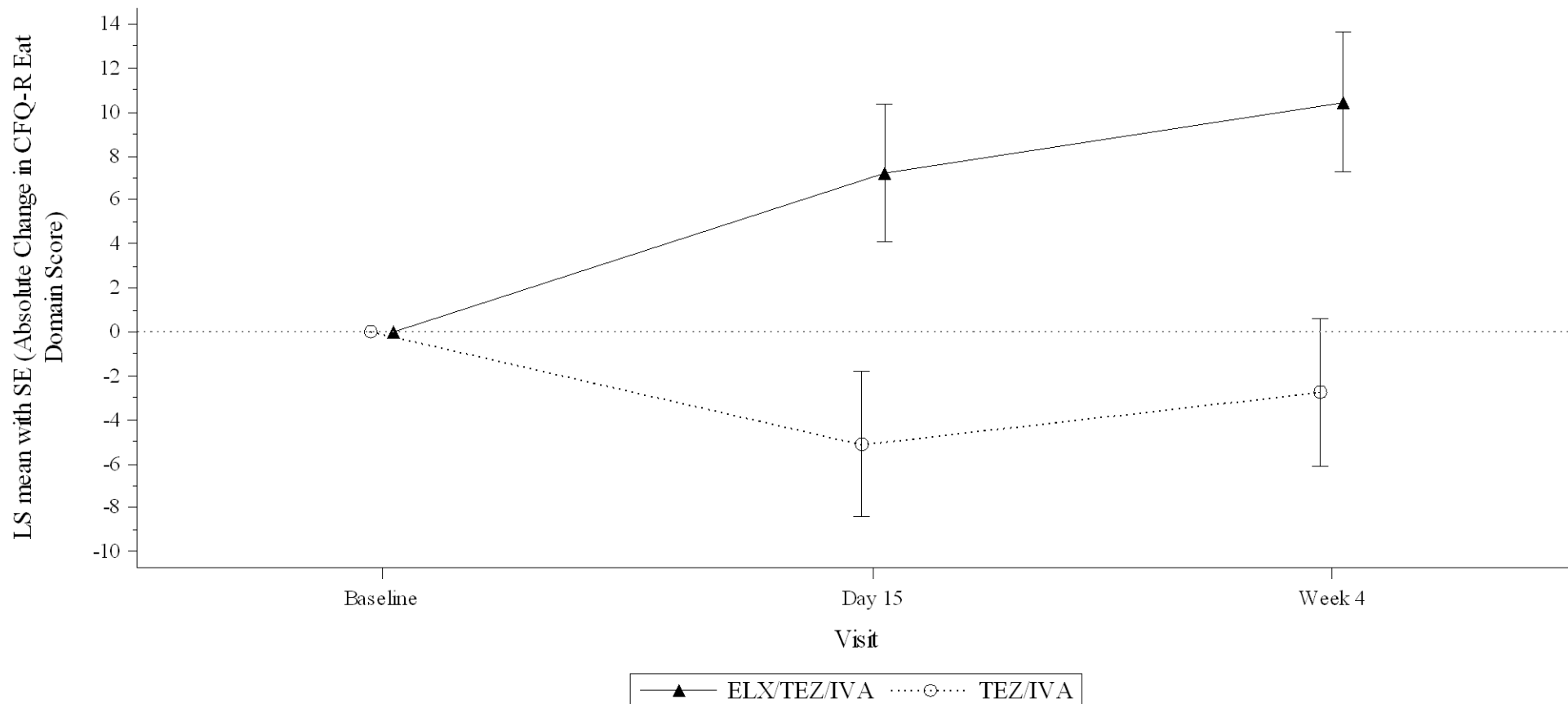
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Region = North America

---

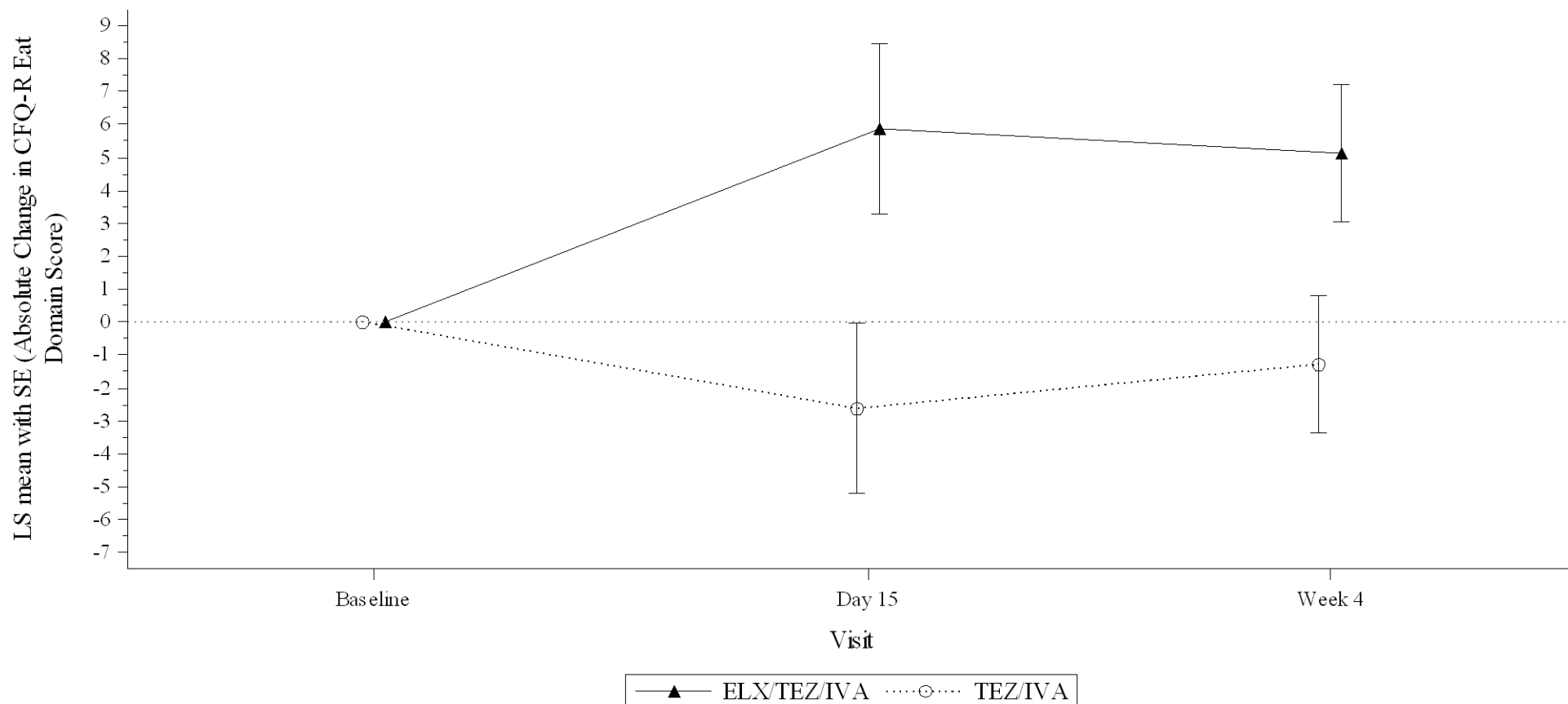
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Eat  
Region = Europe

---

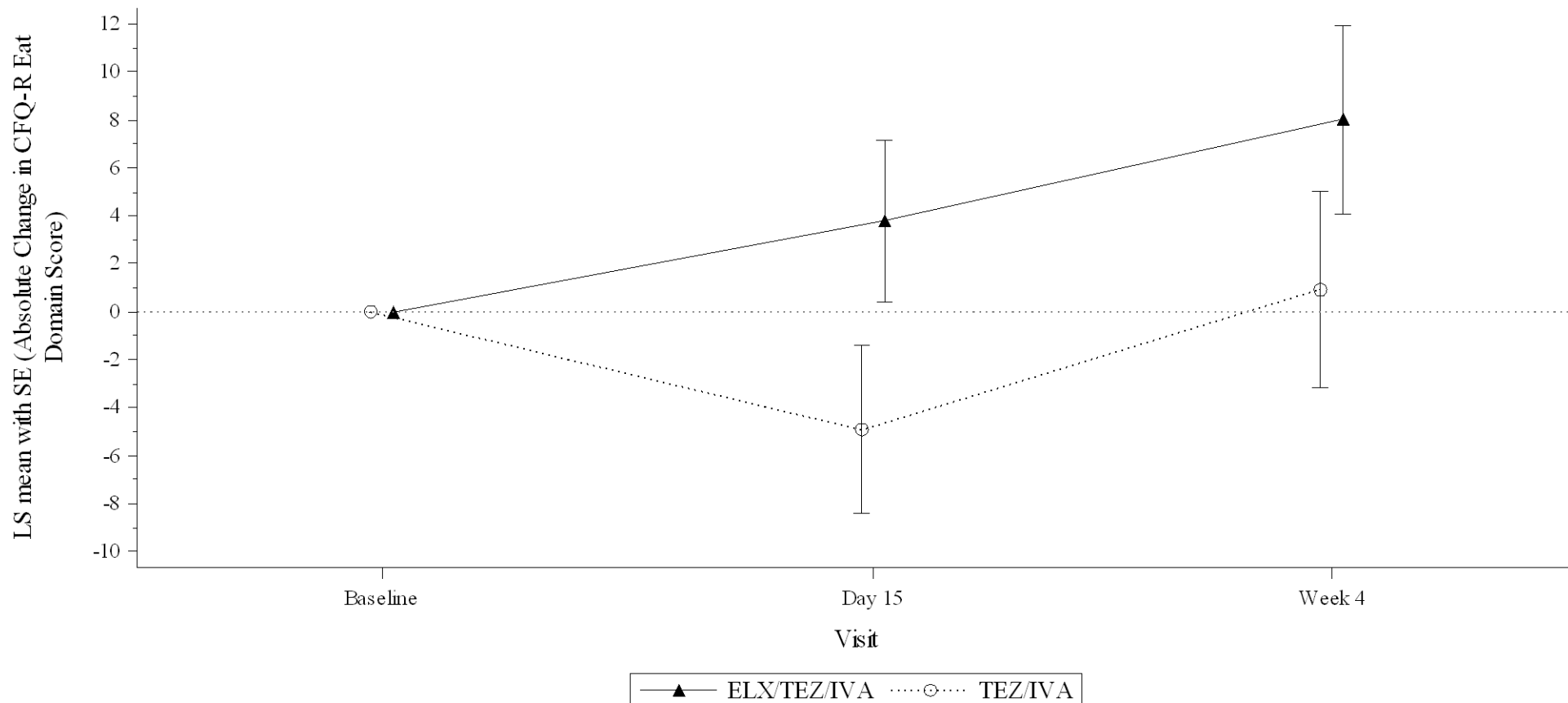
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

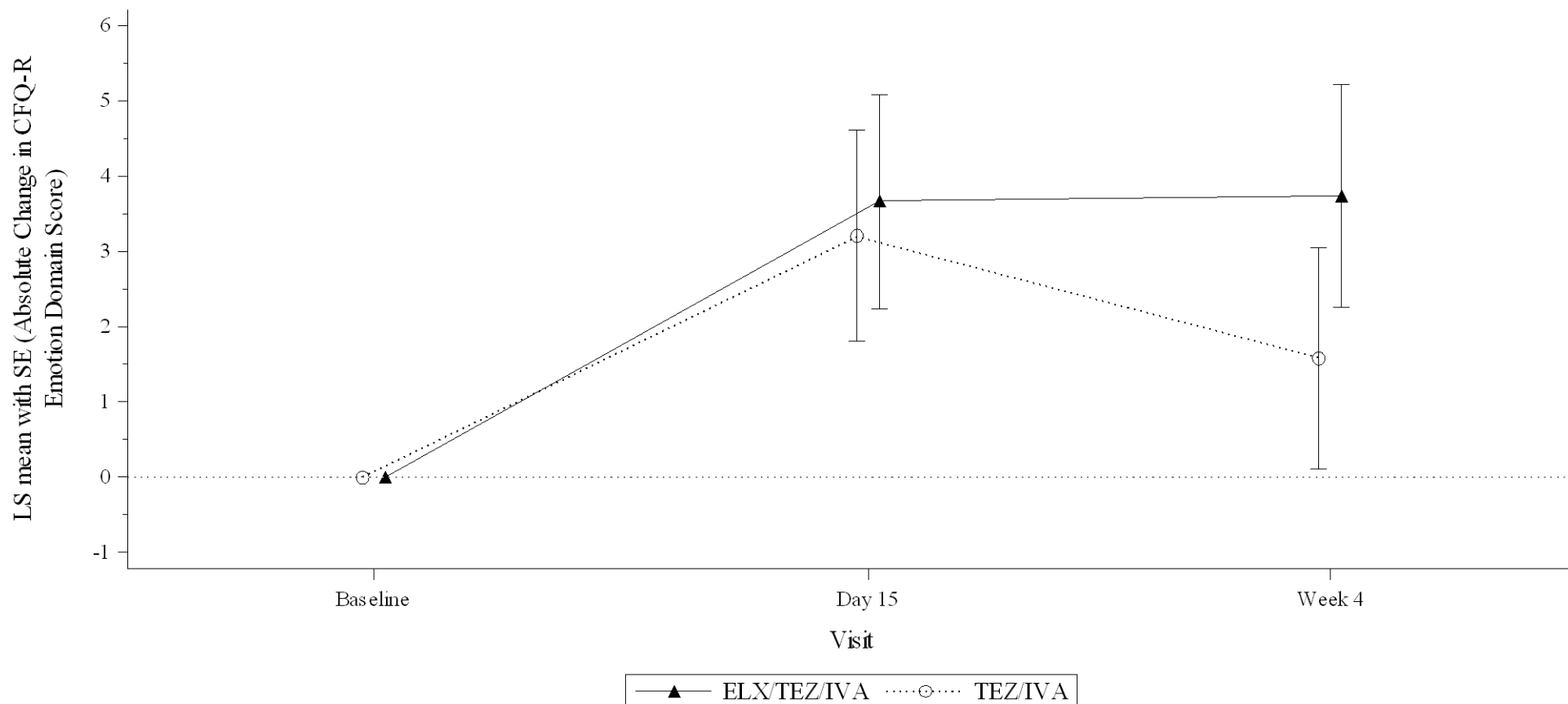
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

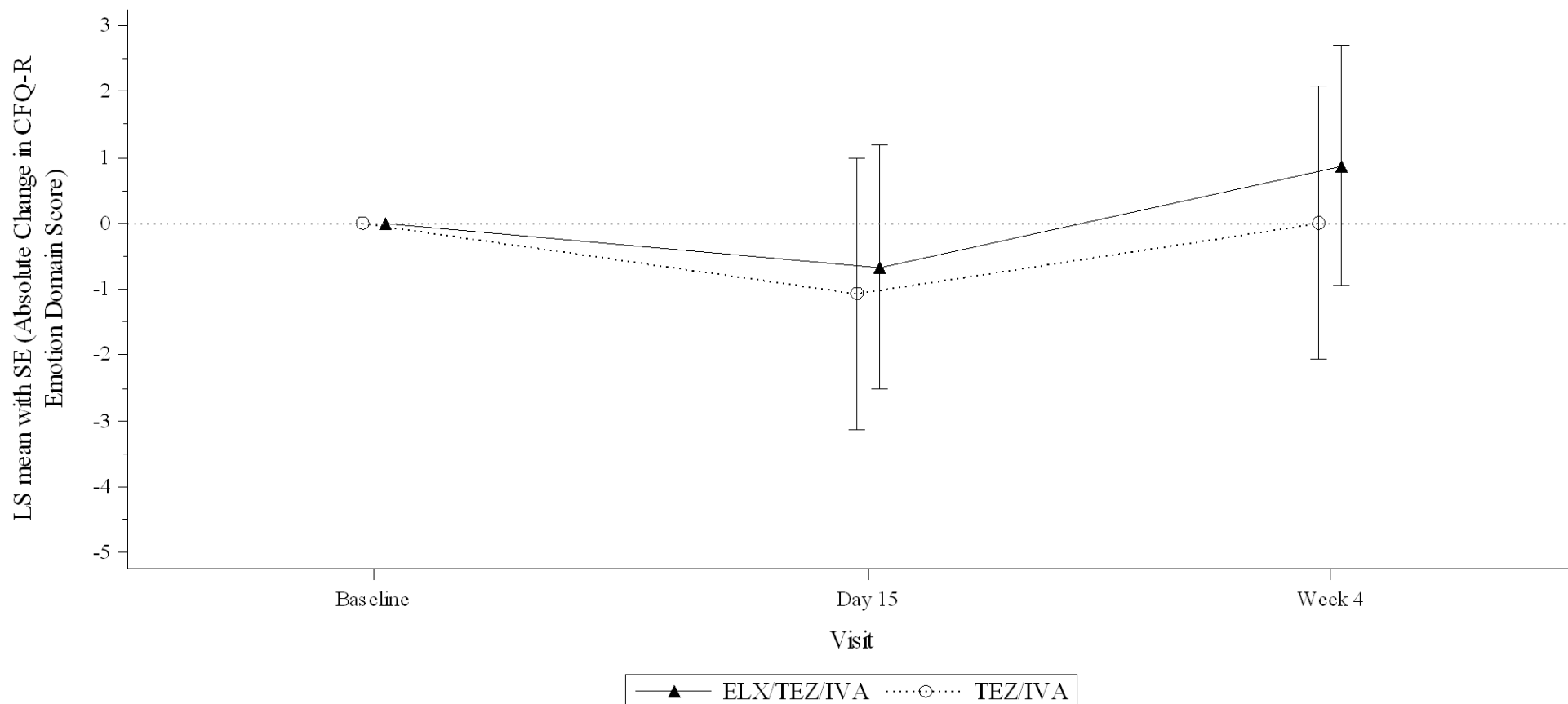
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Age at Screening < 18 years

---

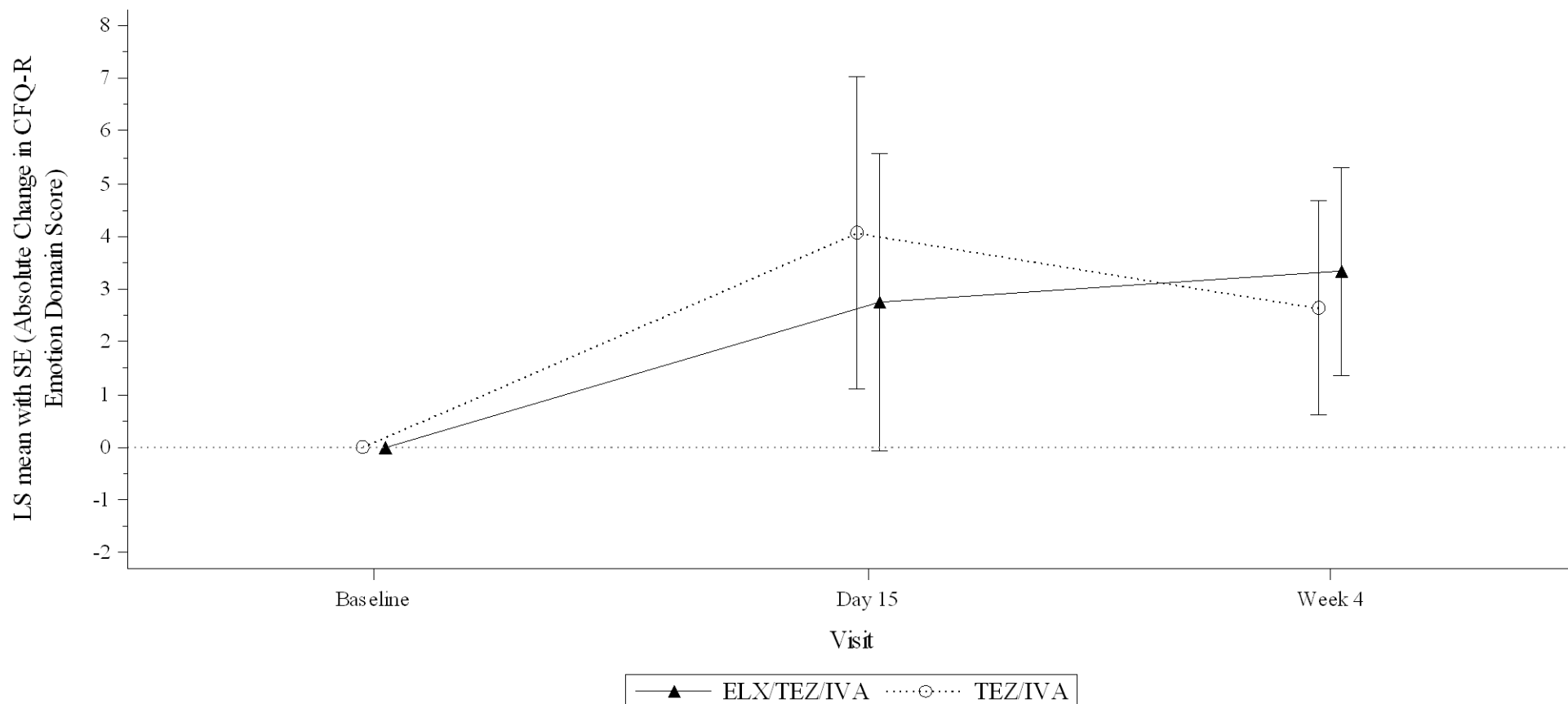
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version

Full Analysis Set

Domain: Emotion

Age at Screening  $\geq$  18 years

---

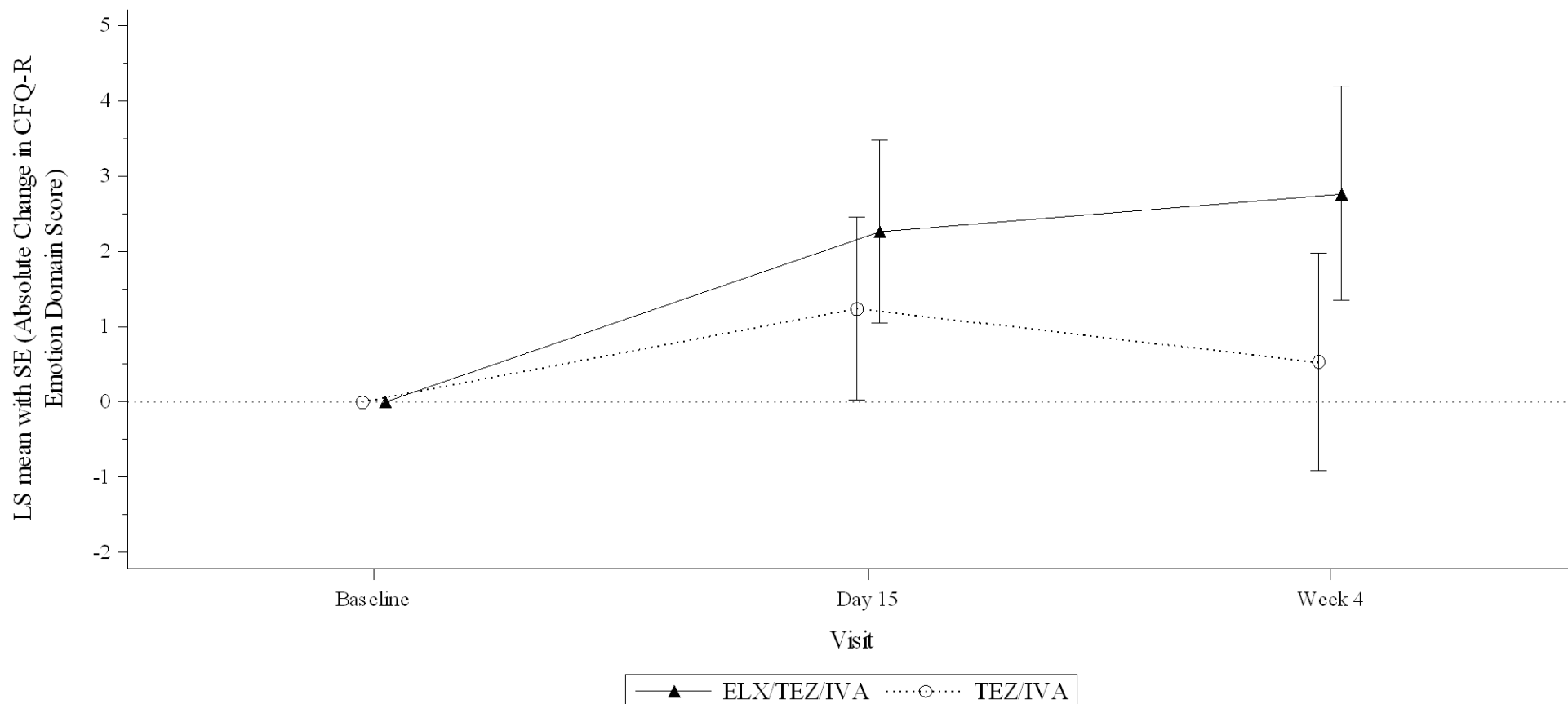
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Sex = Male

---

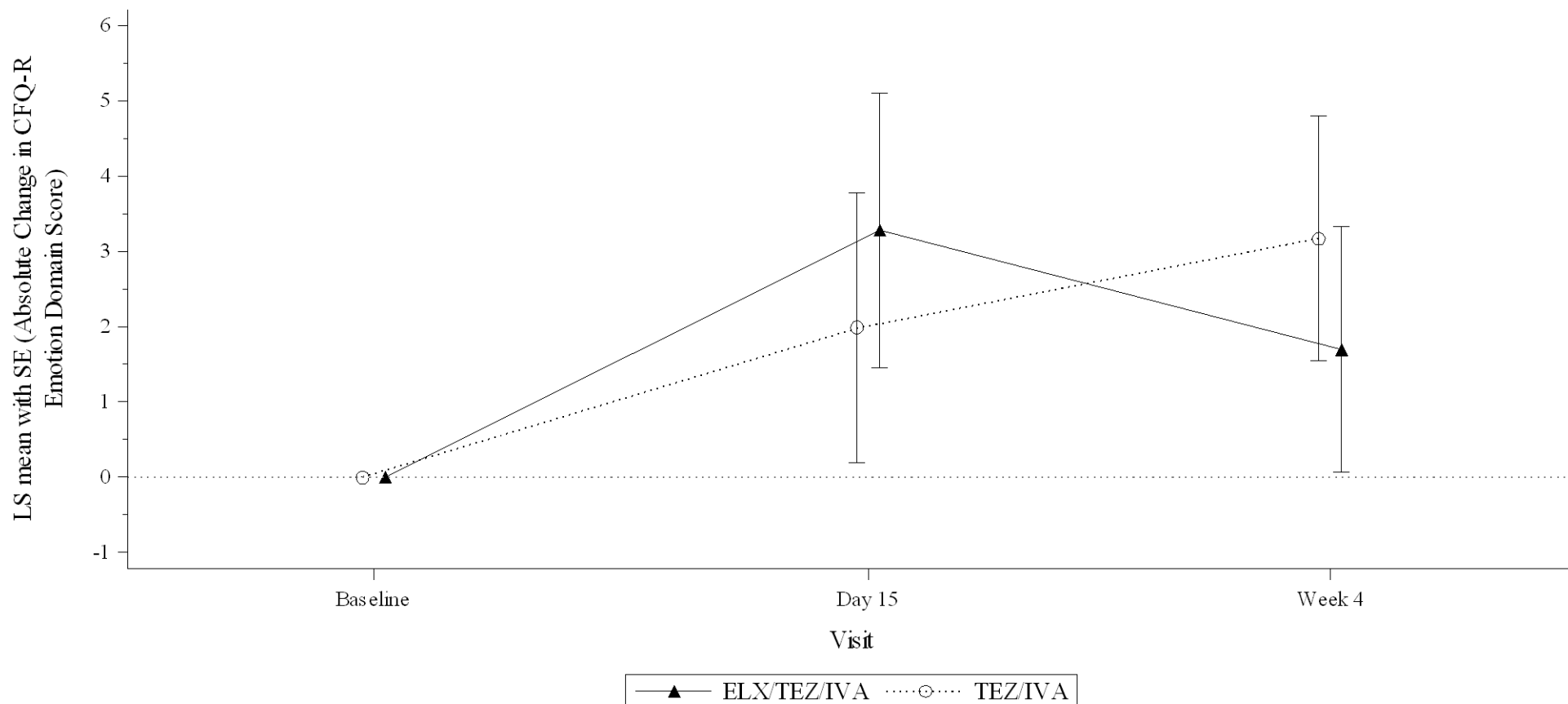
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Sex = Female

---

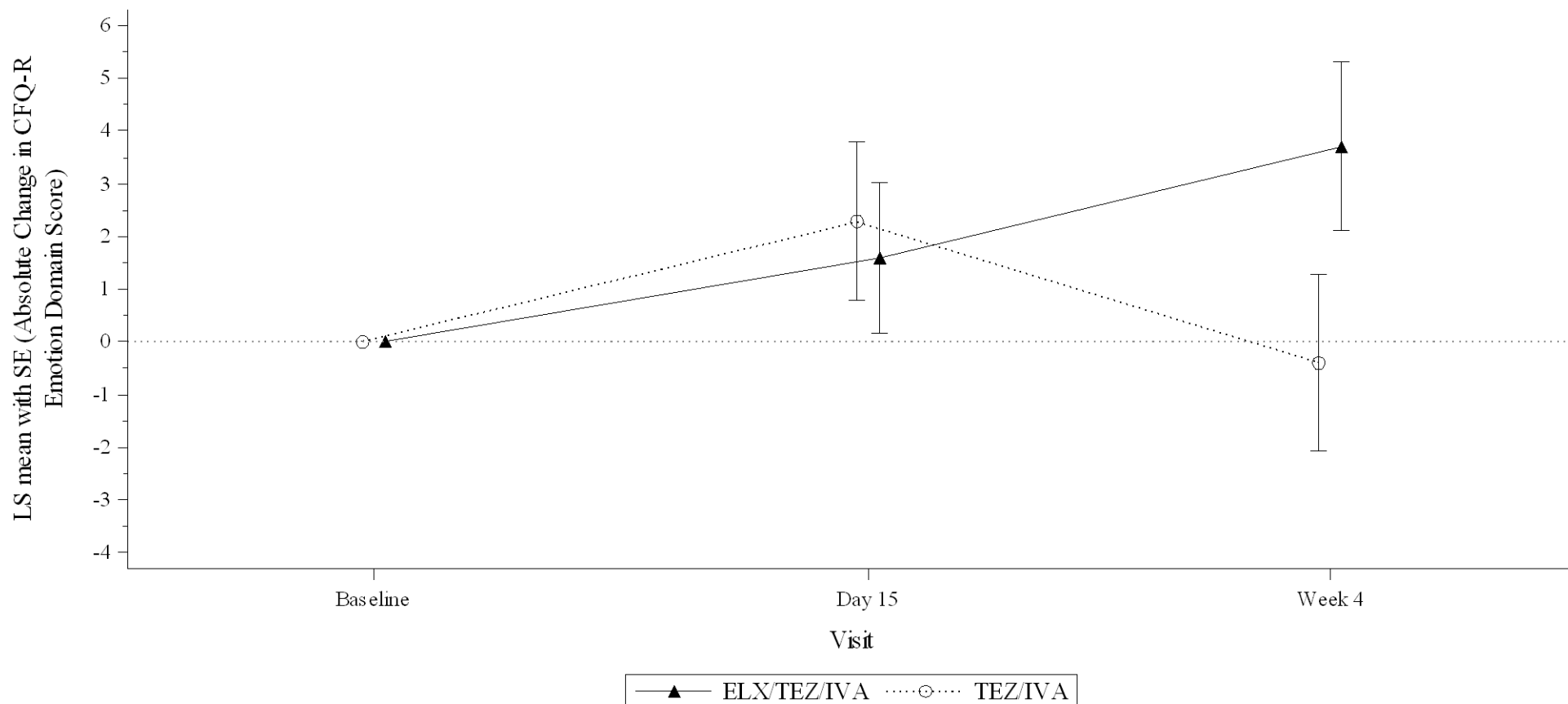
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Region = North America

---

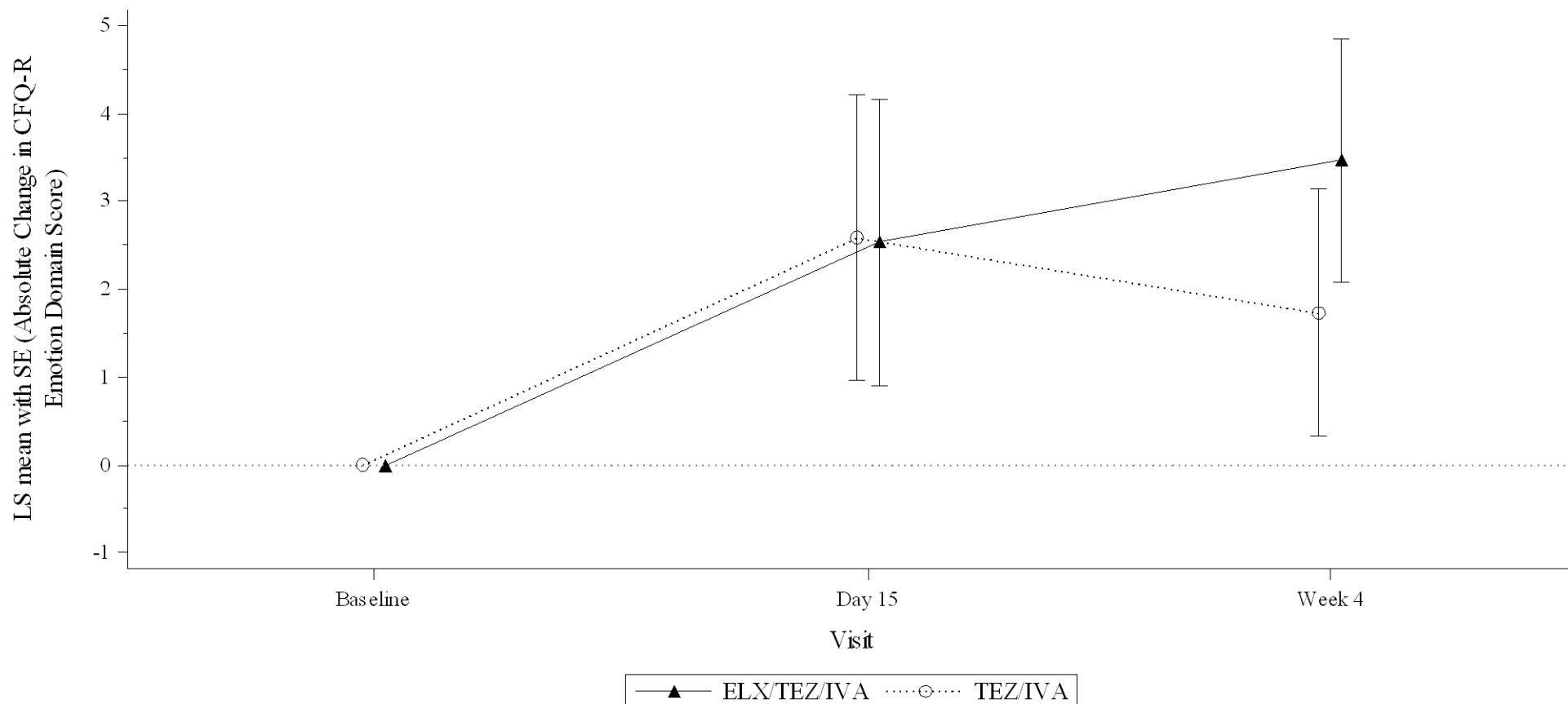
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Emotion  
Region = Europe

---

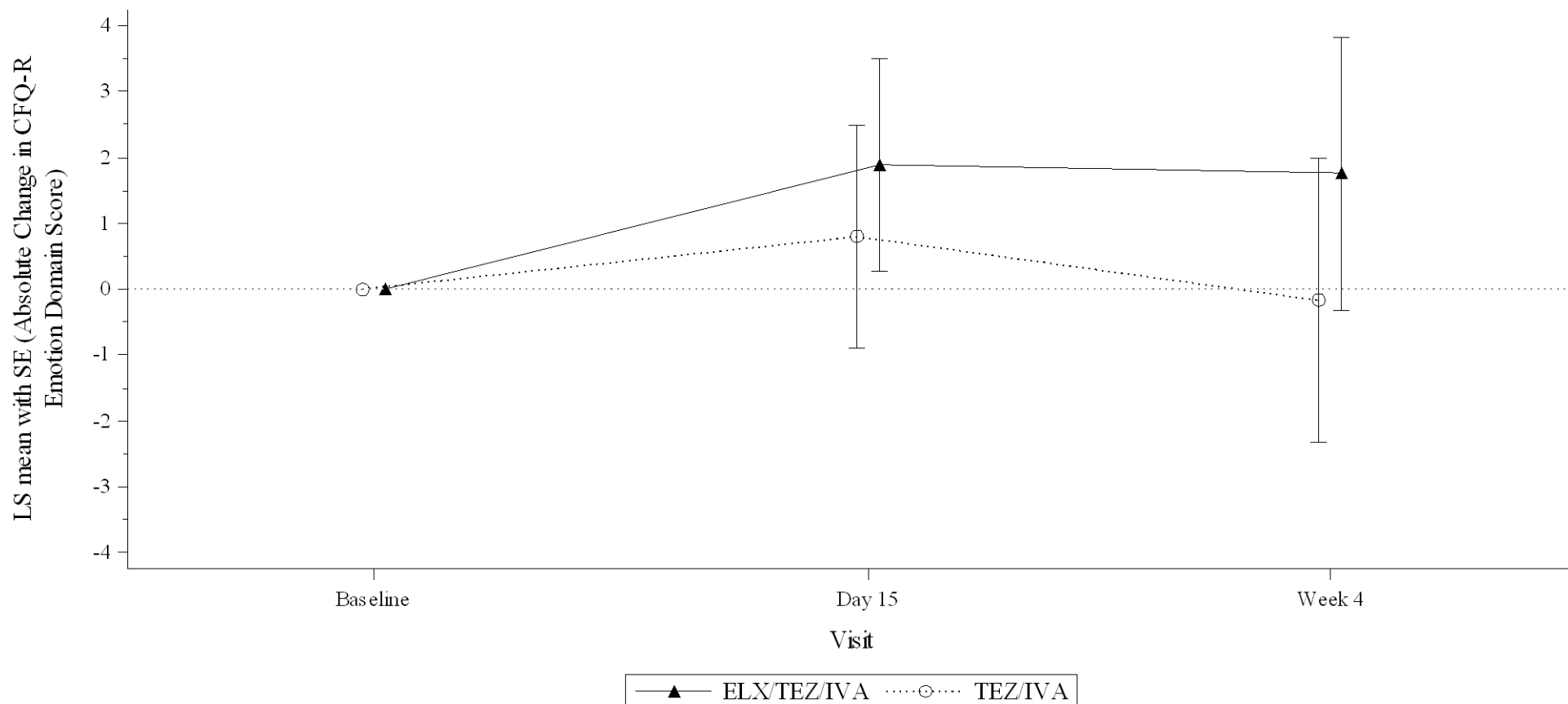
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

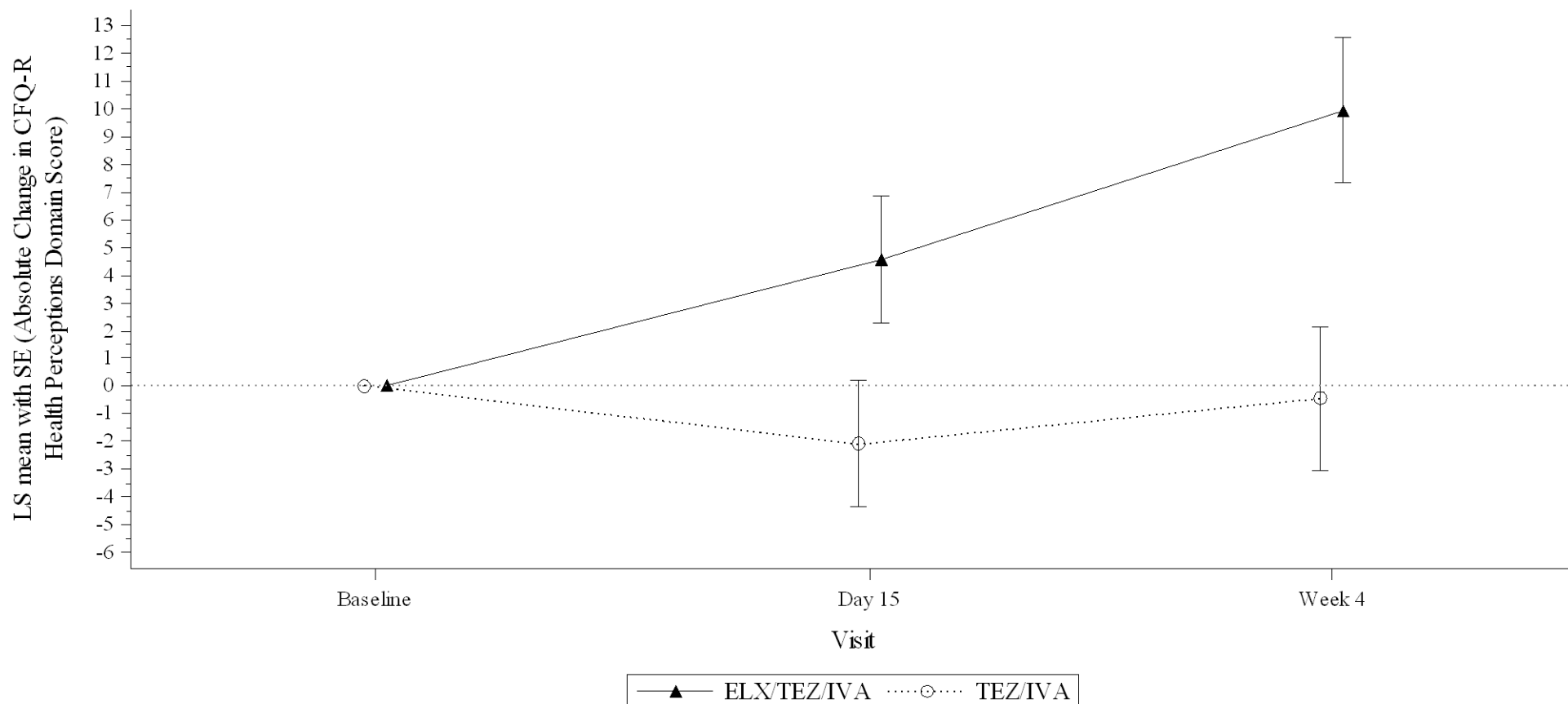
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

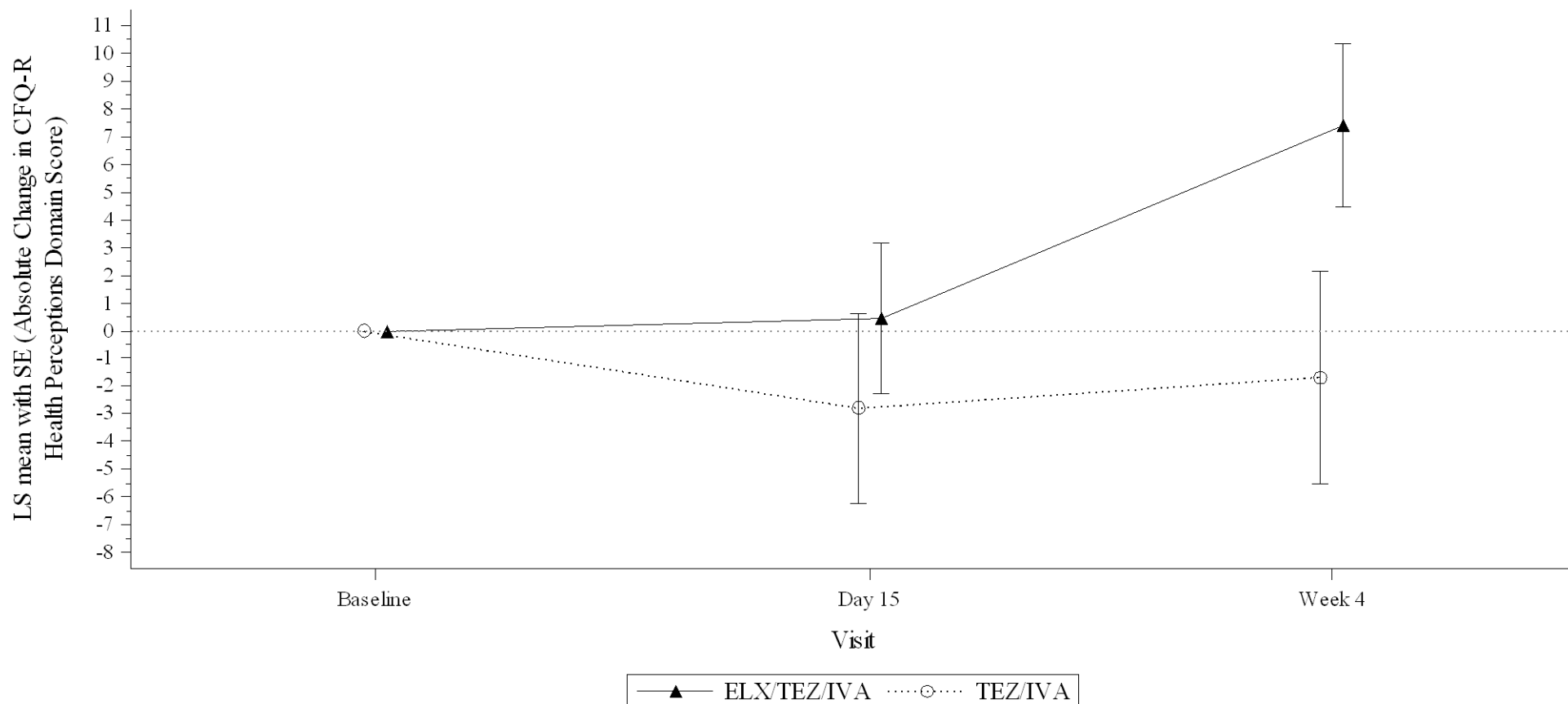
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Age at Screening < 18 years

---

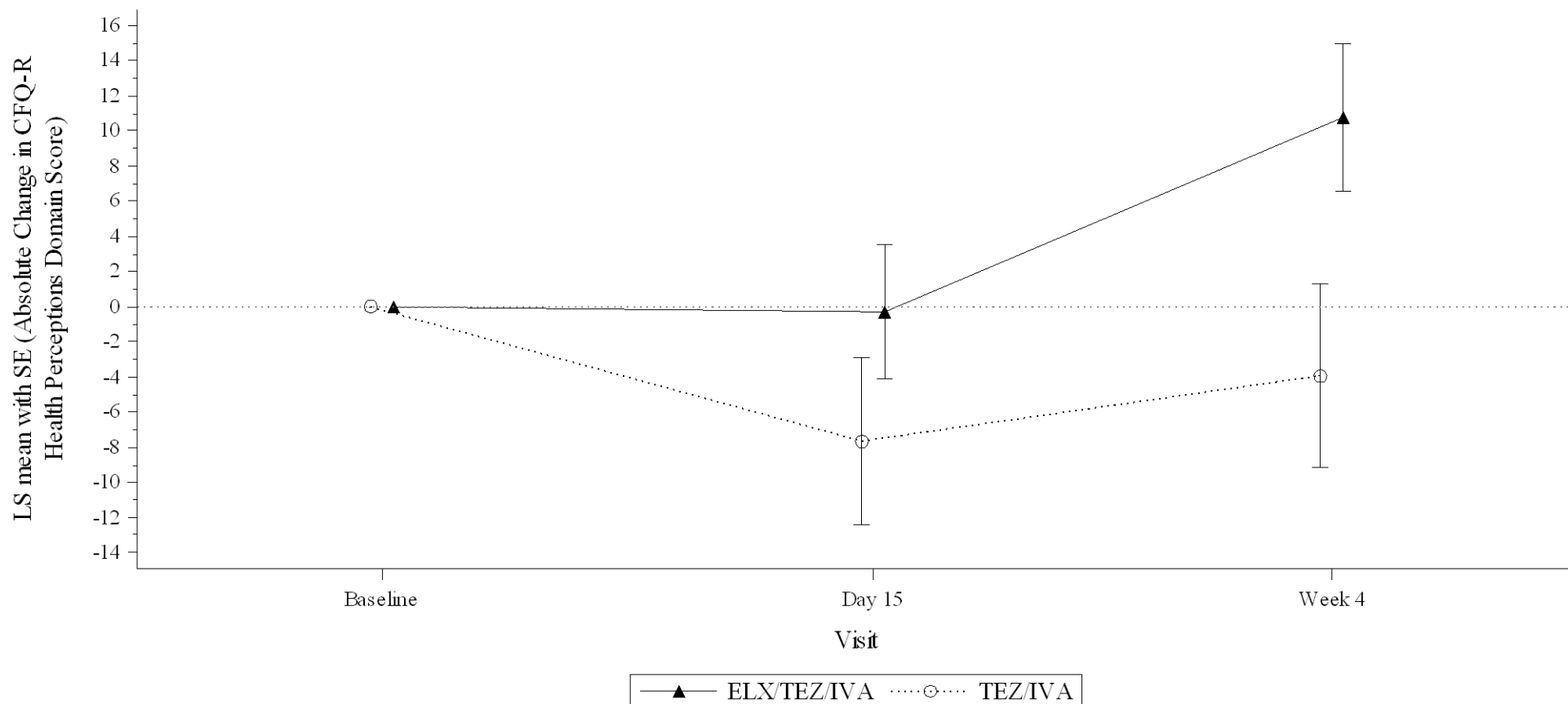
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

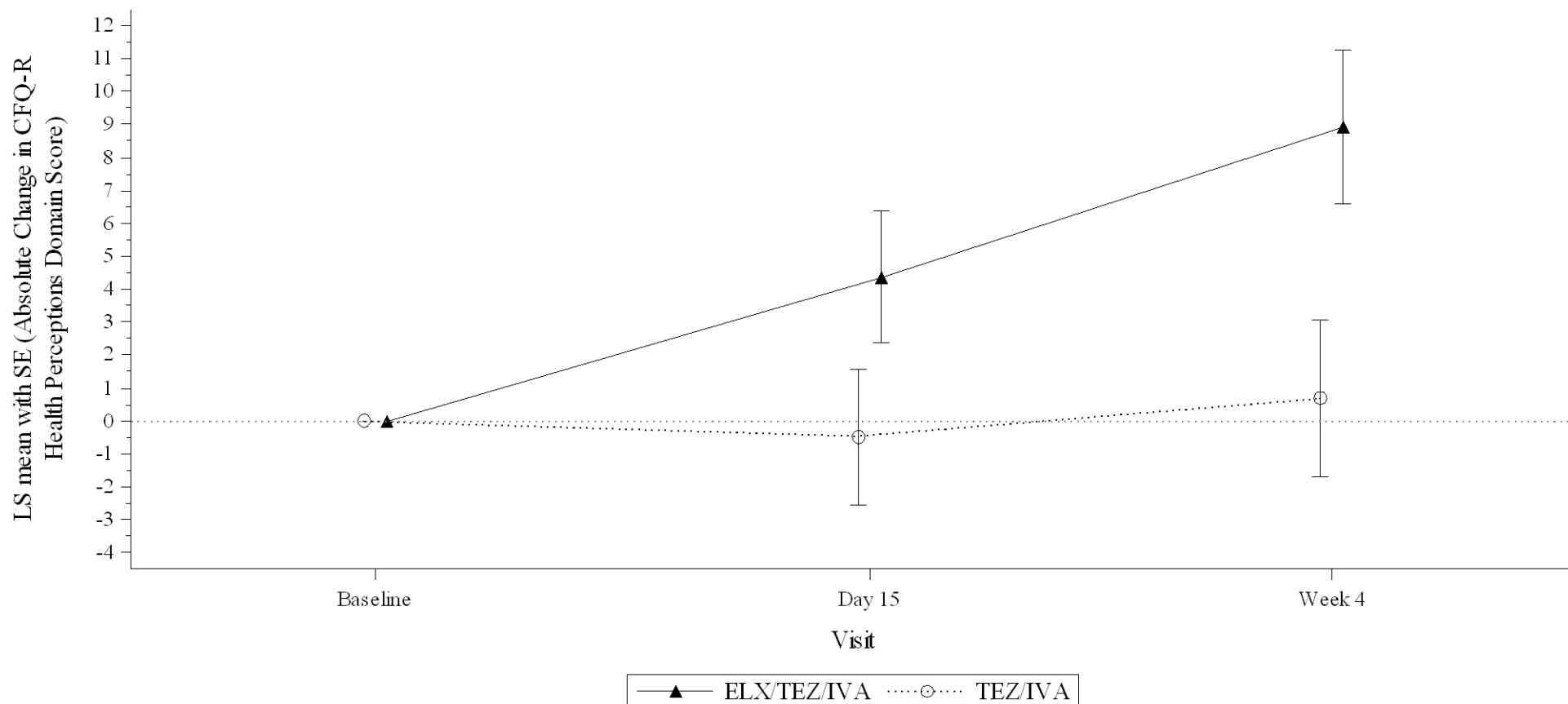
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Sex = Male

---

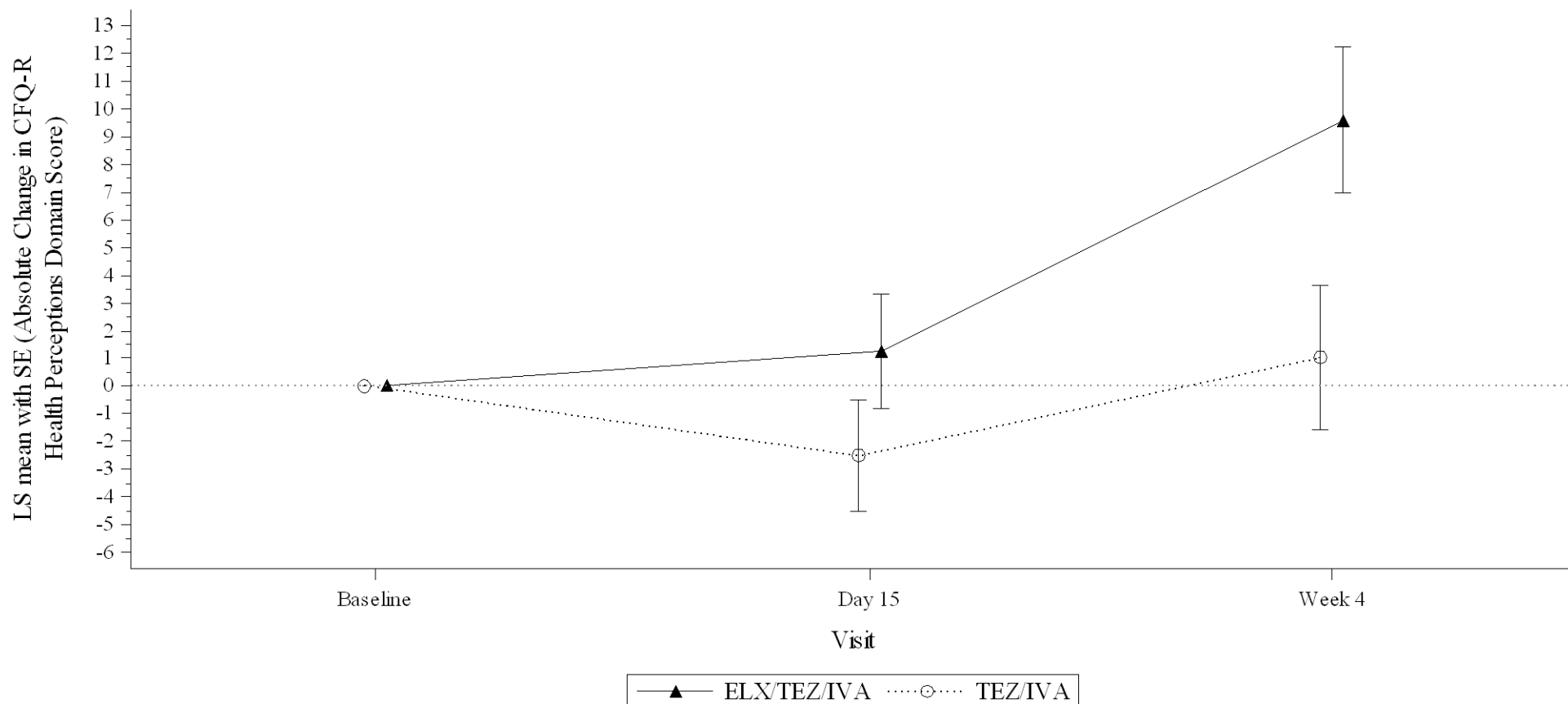
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Sex = Female

---

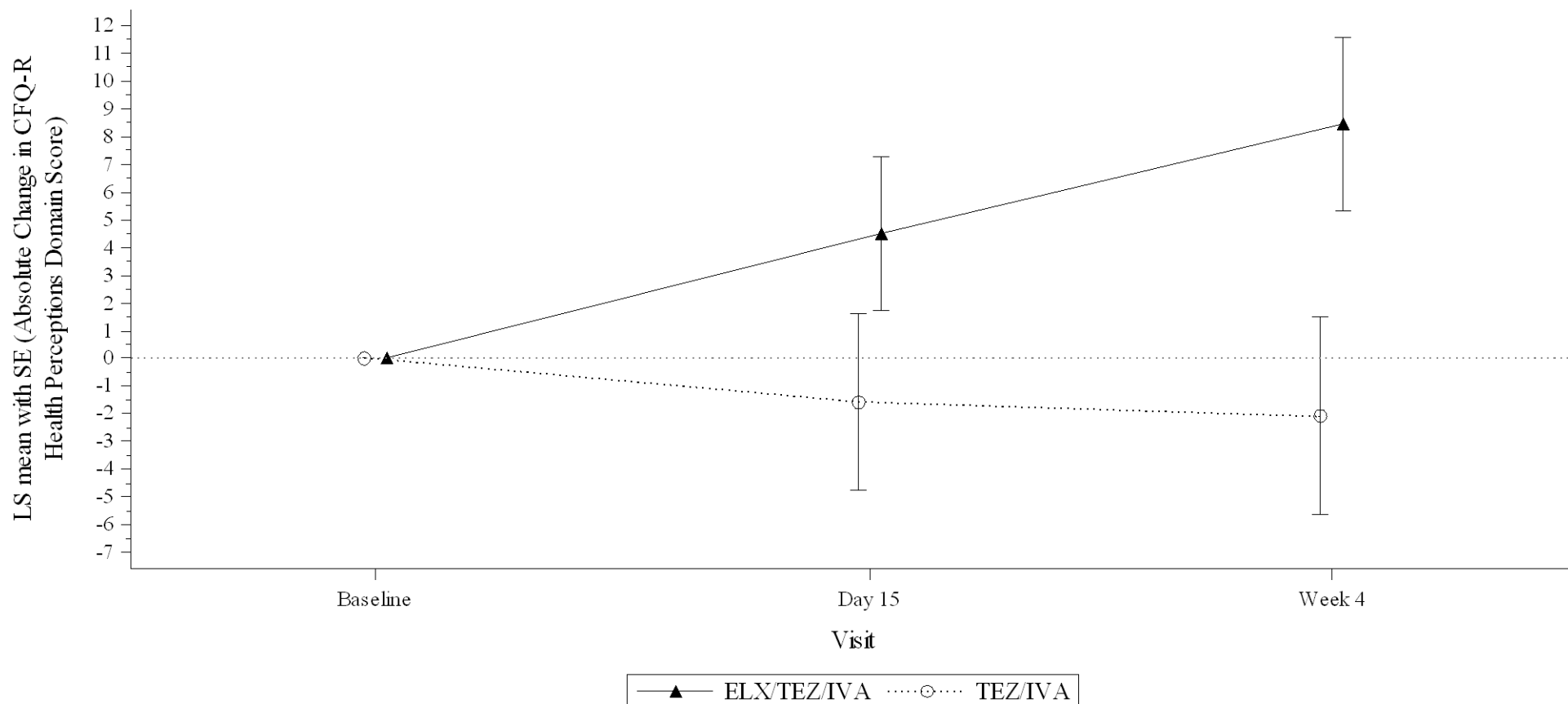
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Region = North America

---

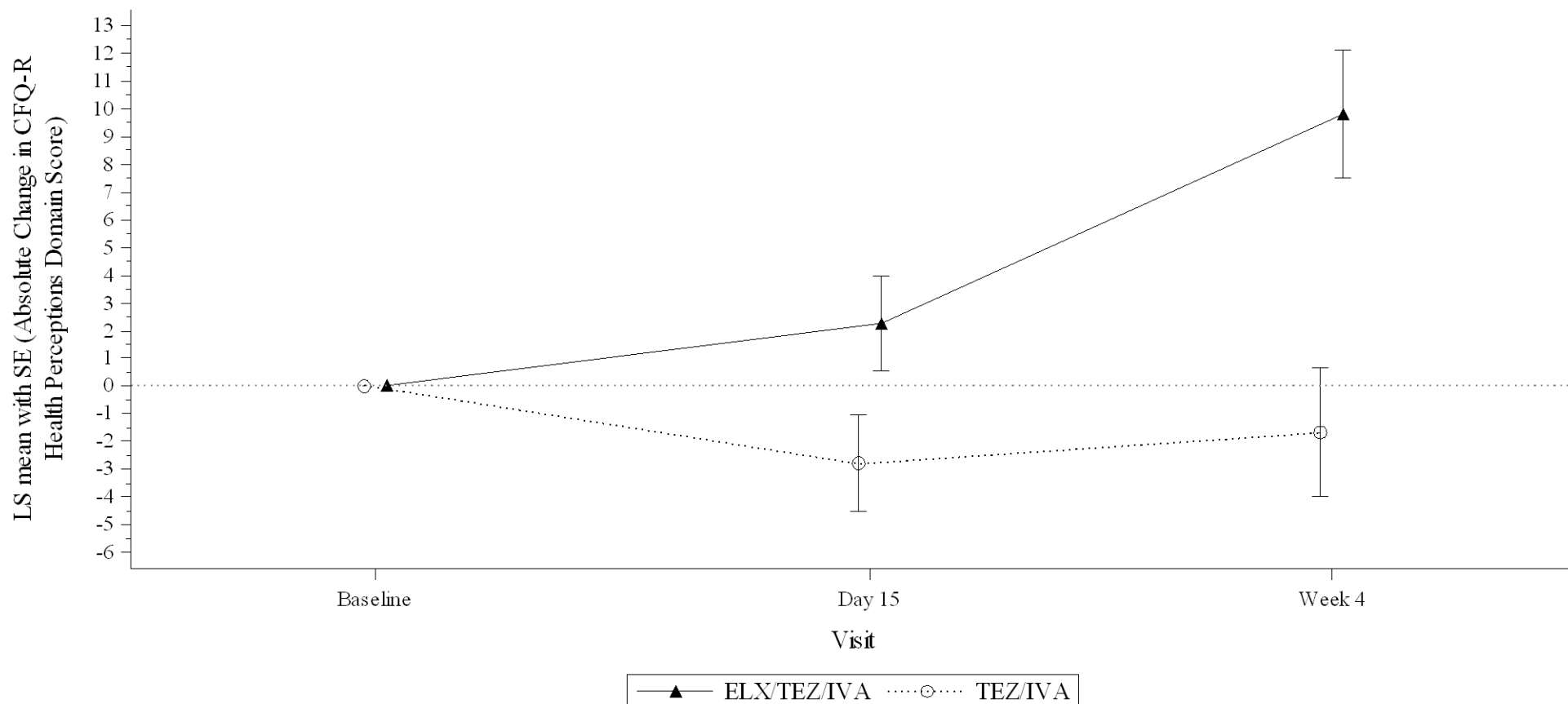
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Health Perceptions  
Region = Europe

---

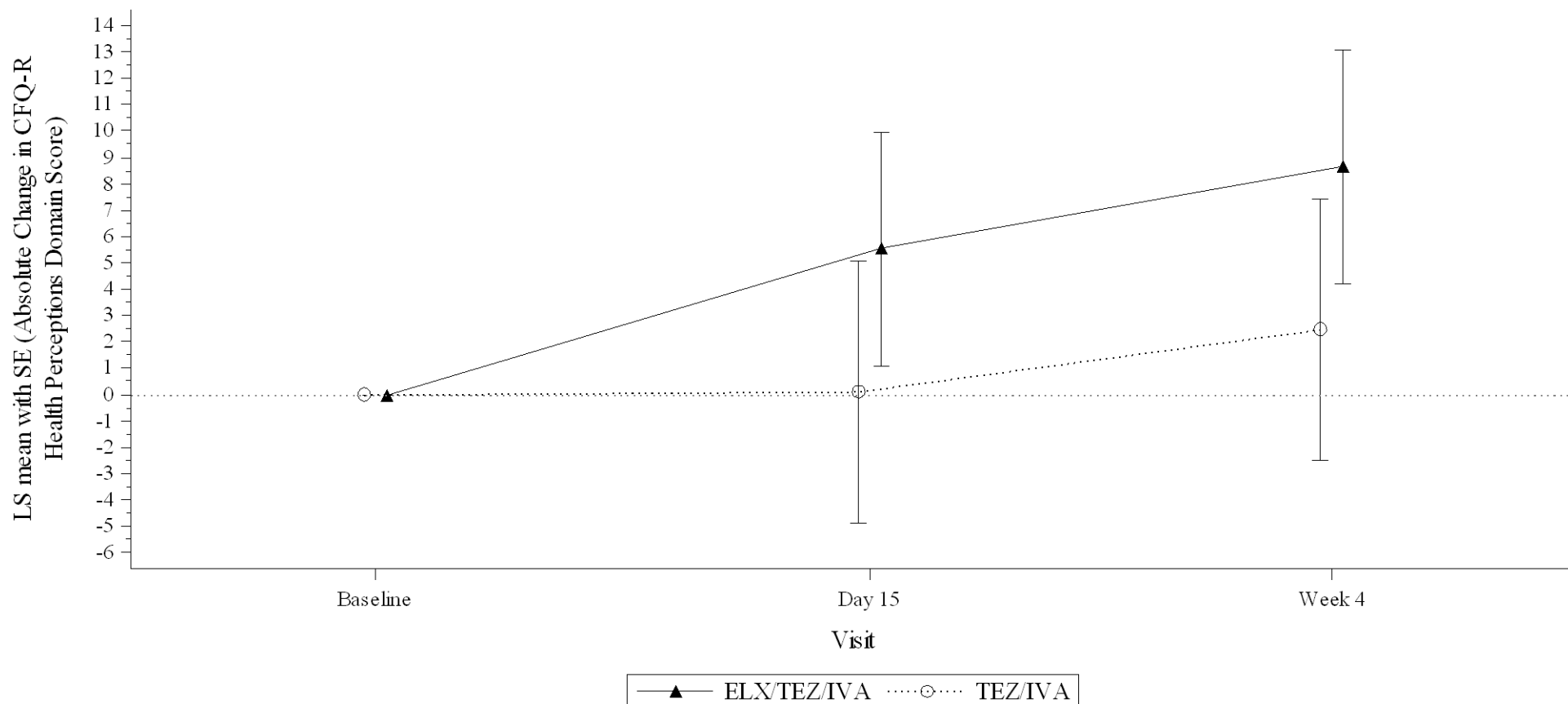
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

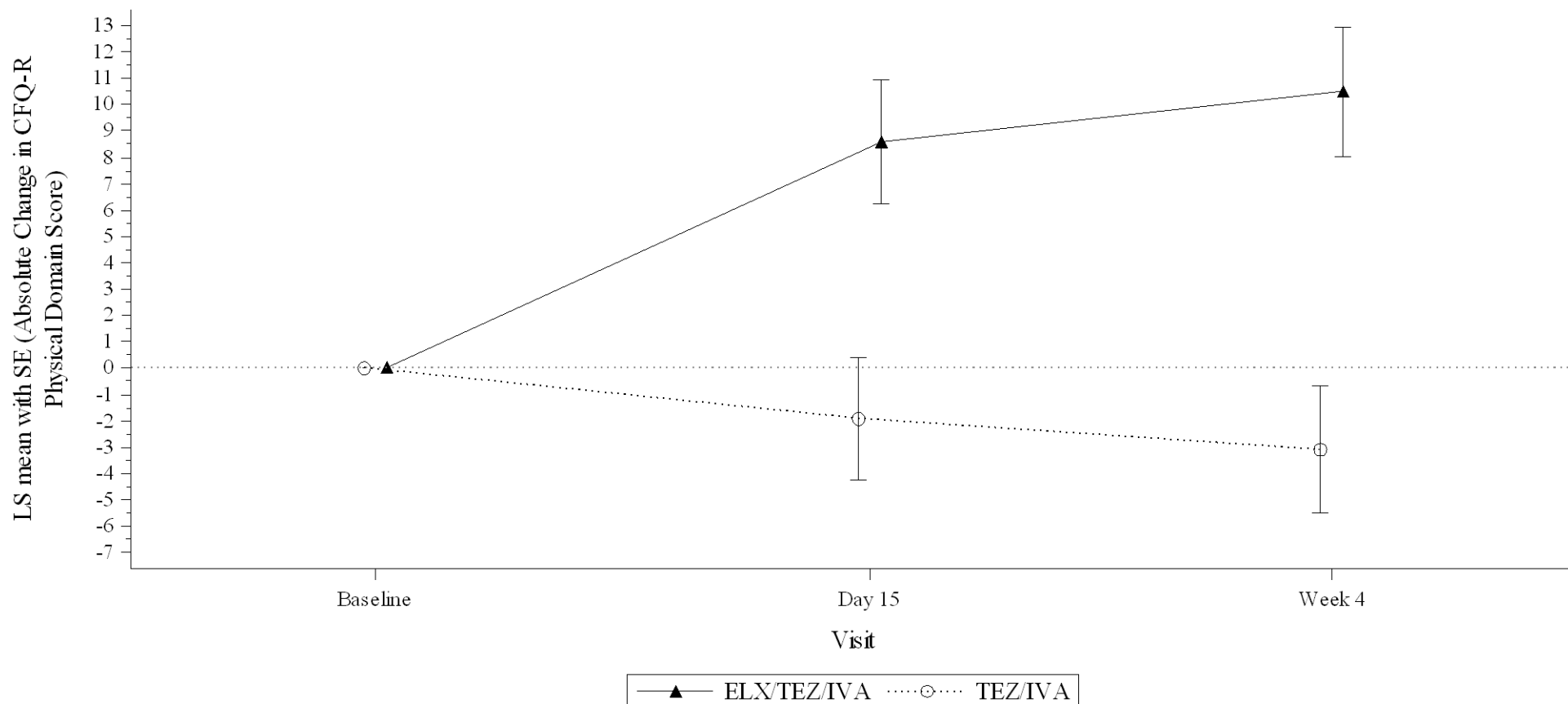
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

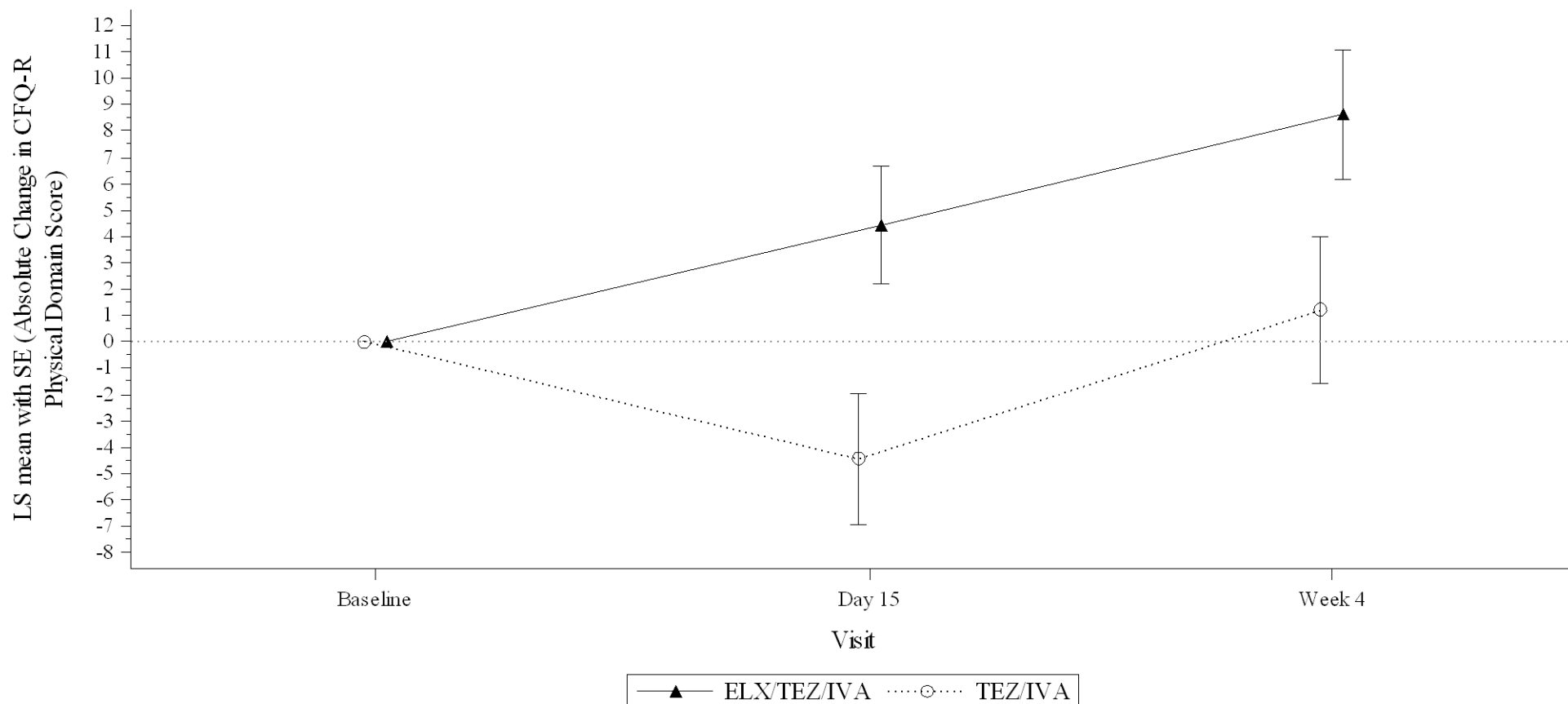
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Age at Screening < 18 years

---

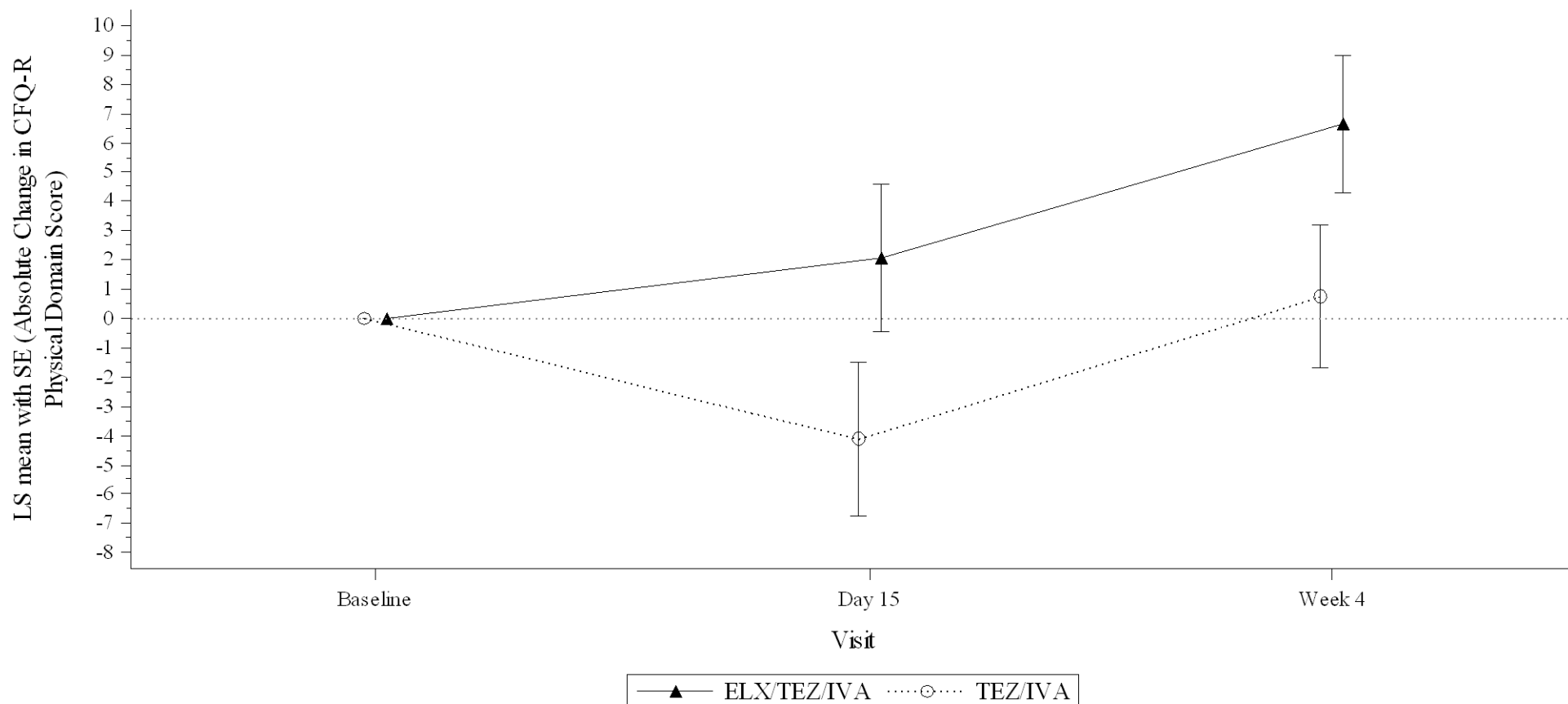
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

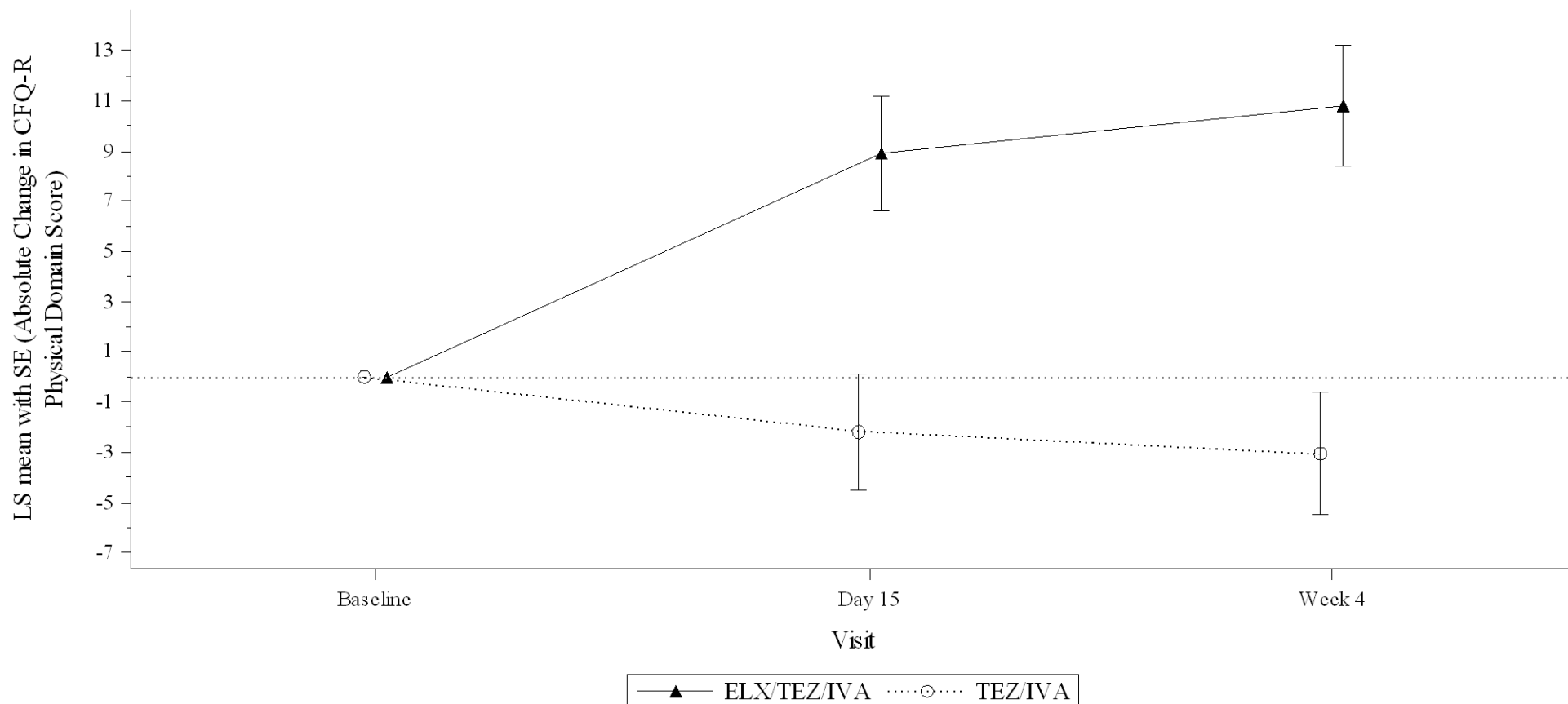
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Sex = Male

---

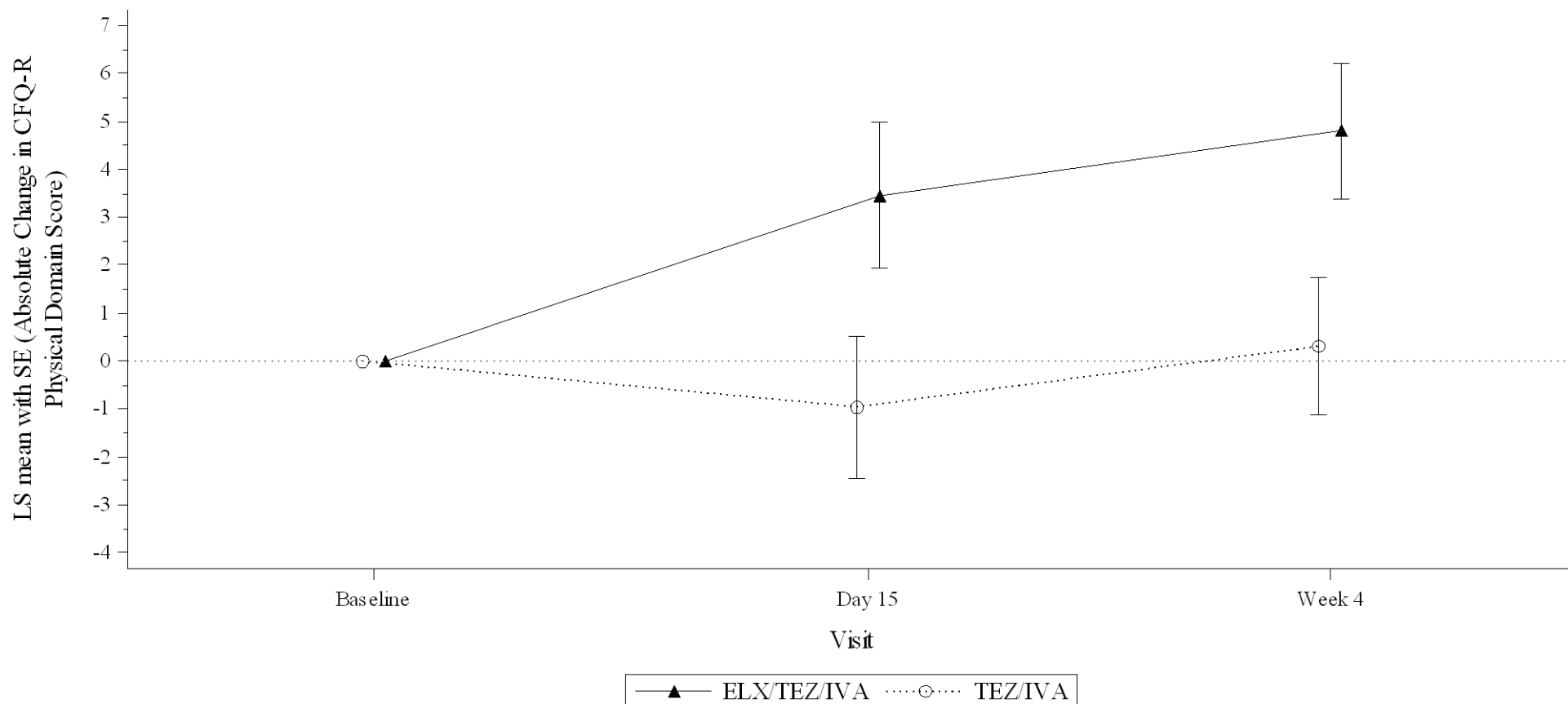
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Sex = Female

---

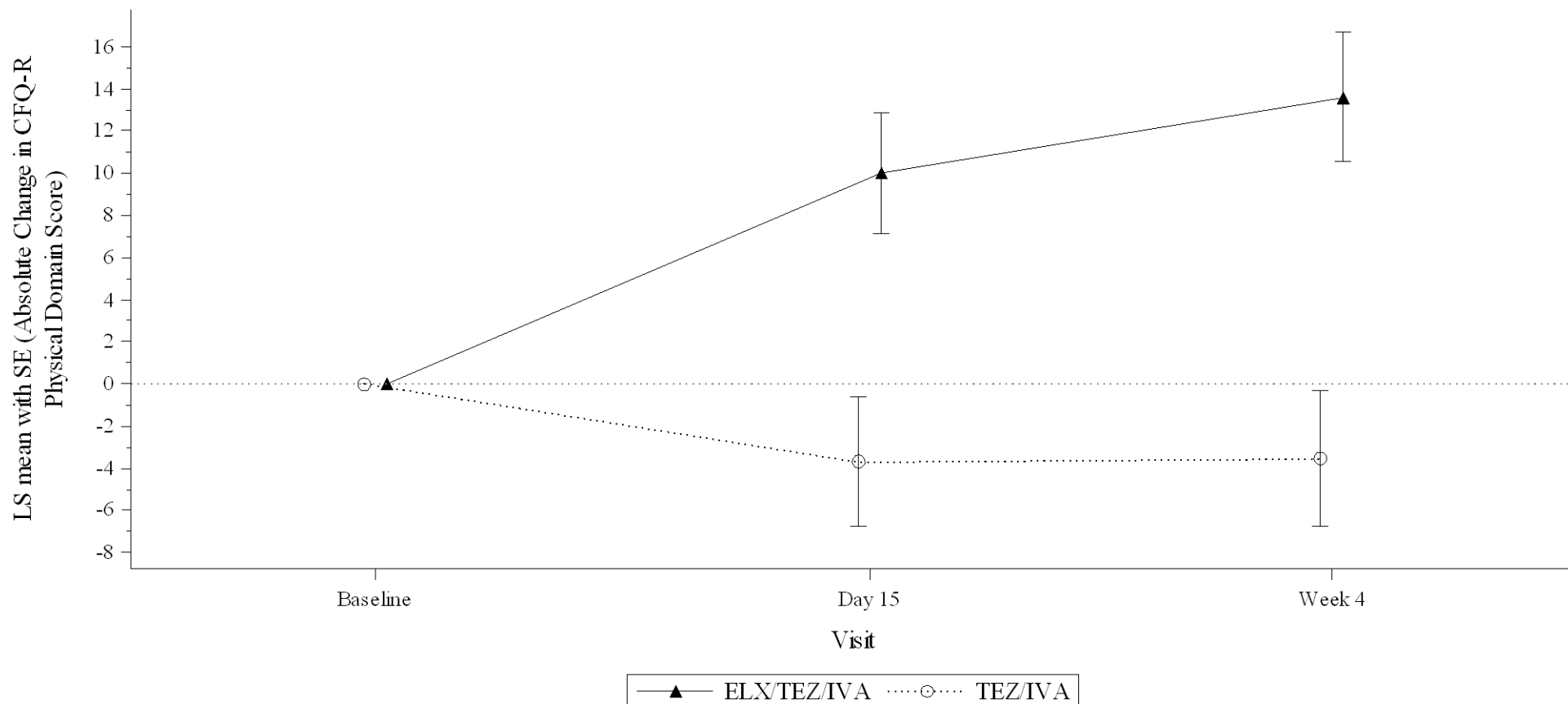
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Region = North America

---

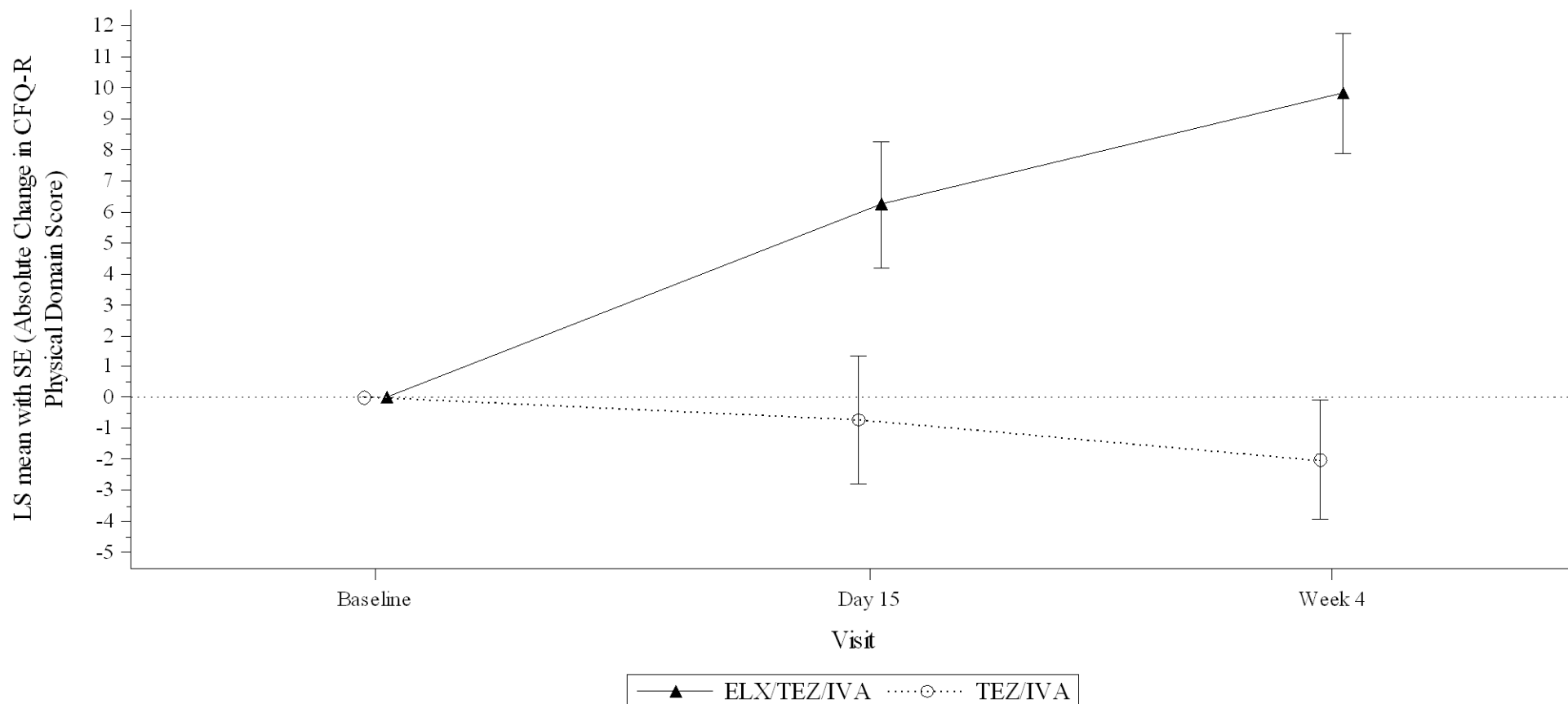
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Physical  
Region = Europe

---

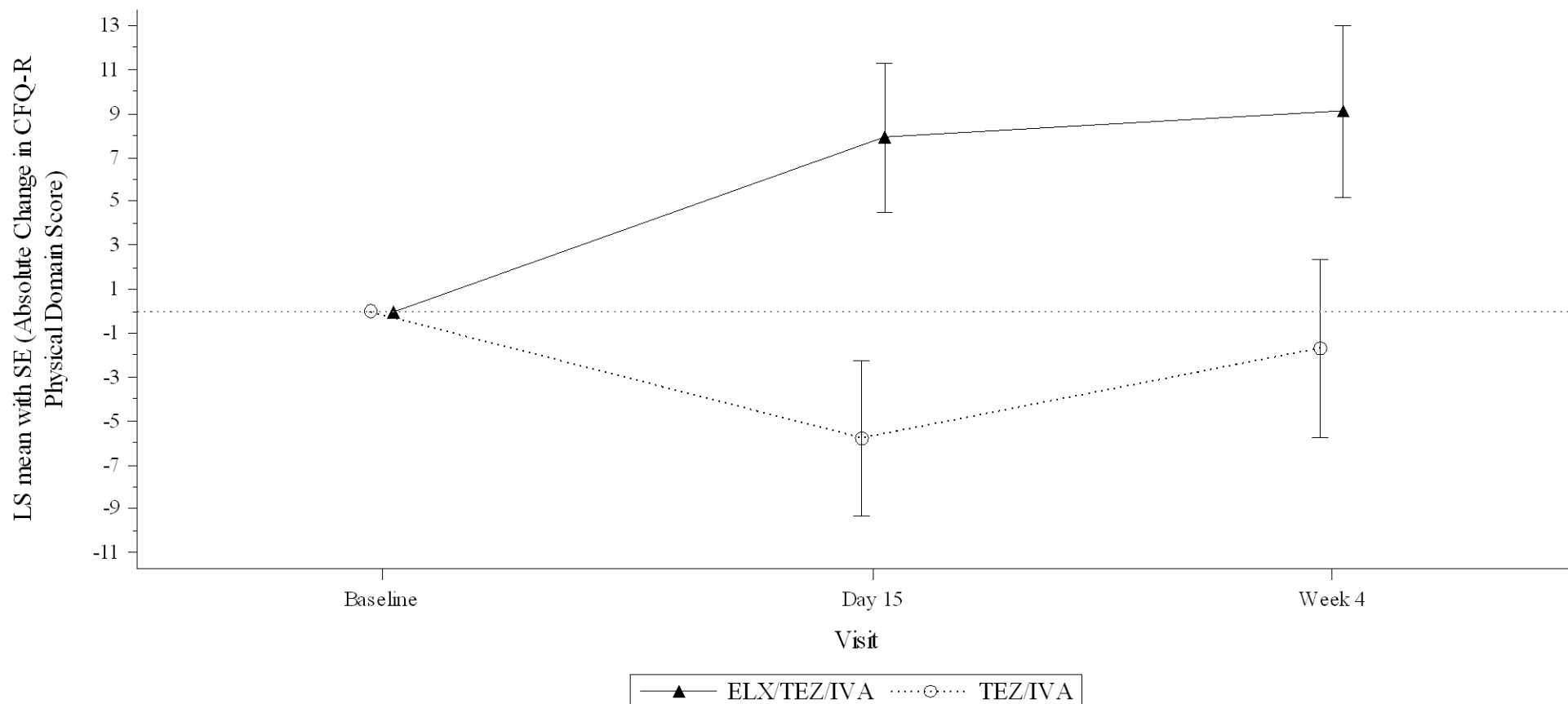
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

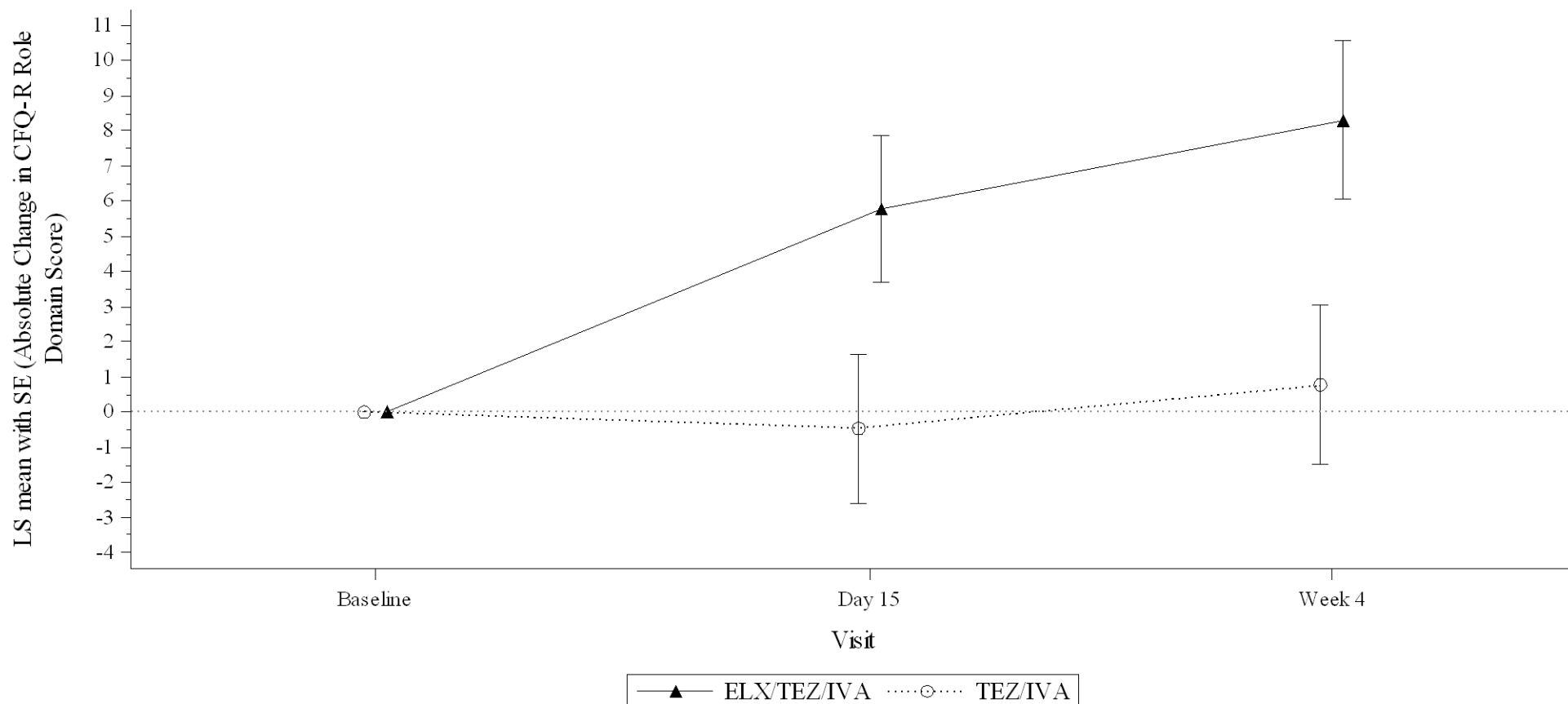
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

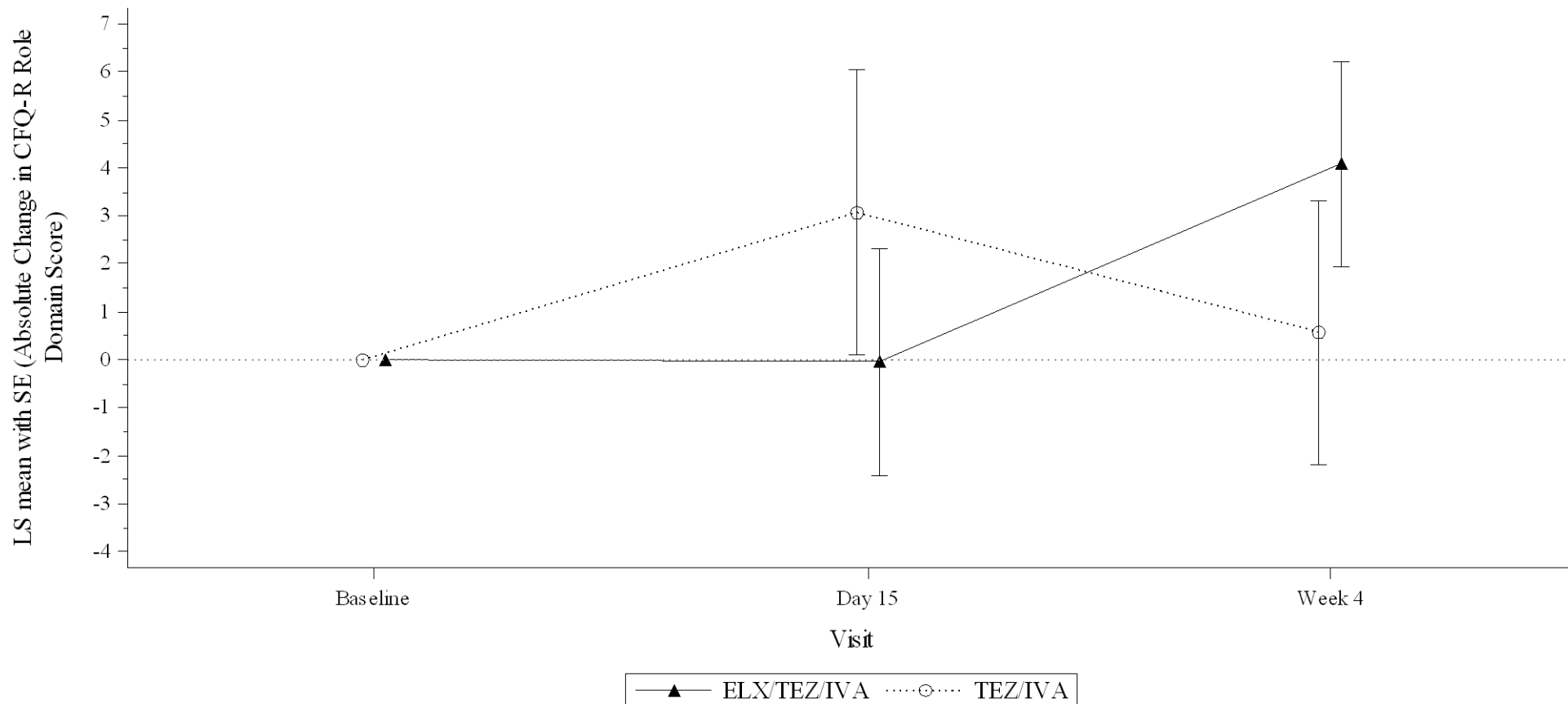
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Age at Screening < 18 years

---

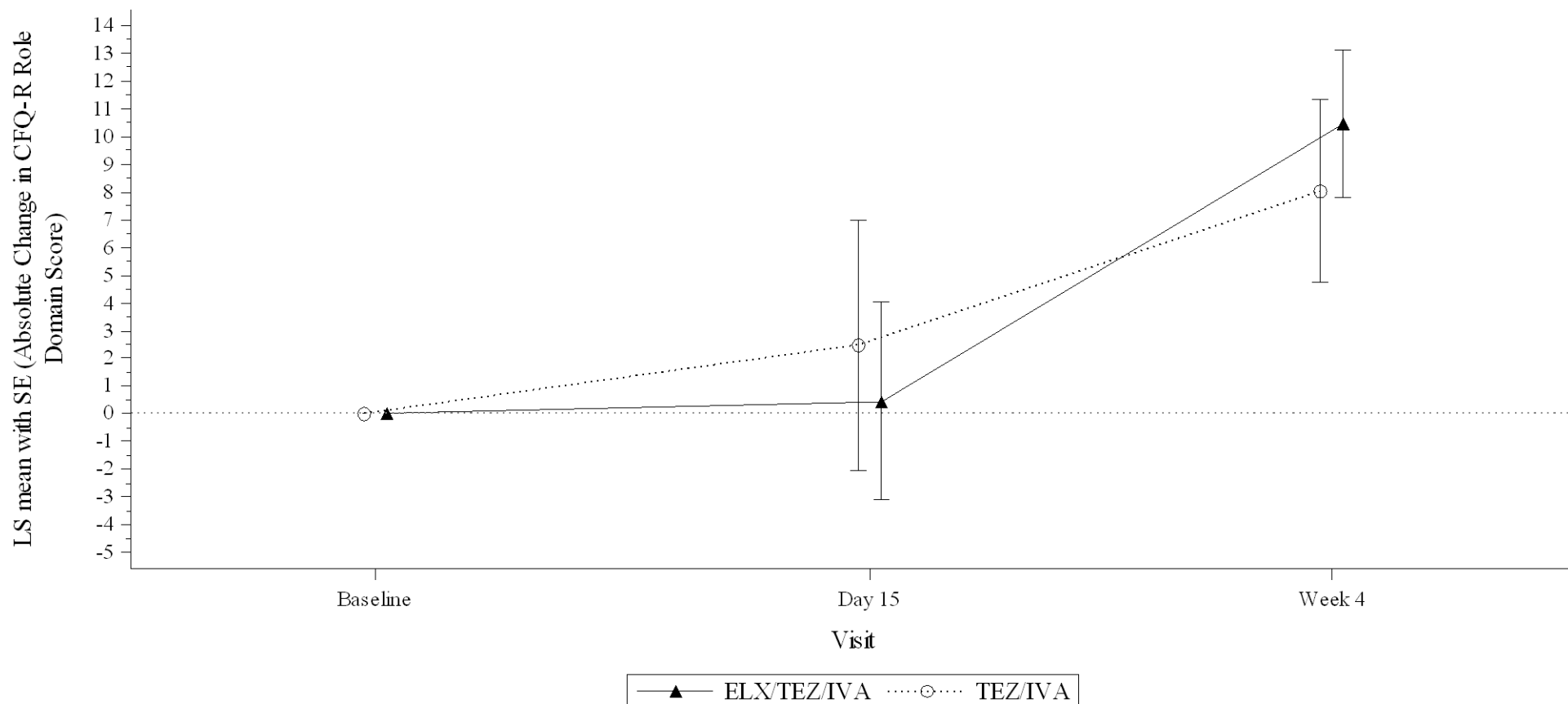
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-q5-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

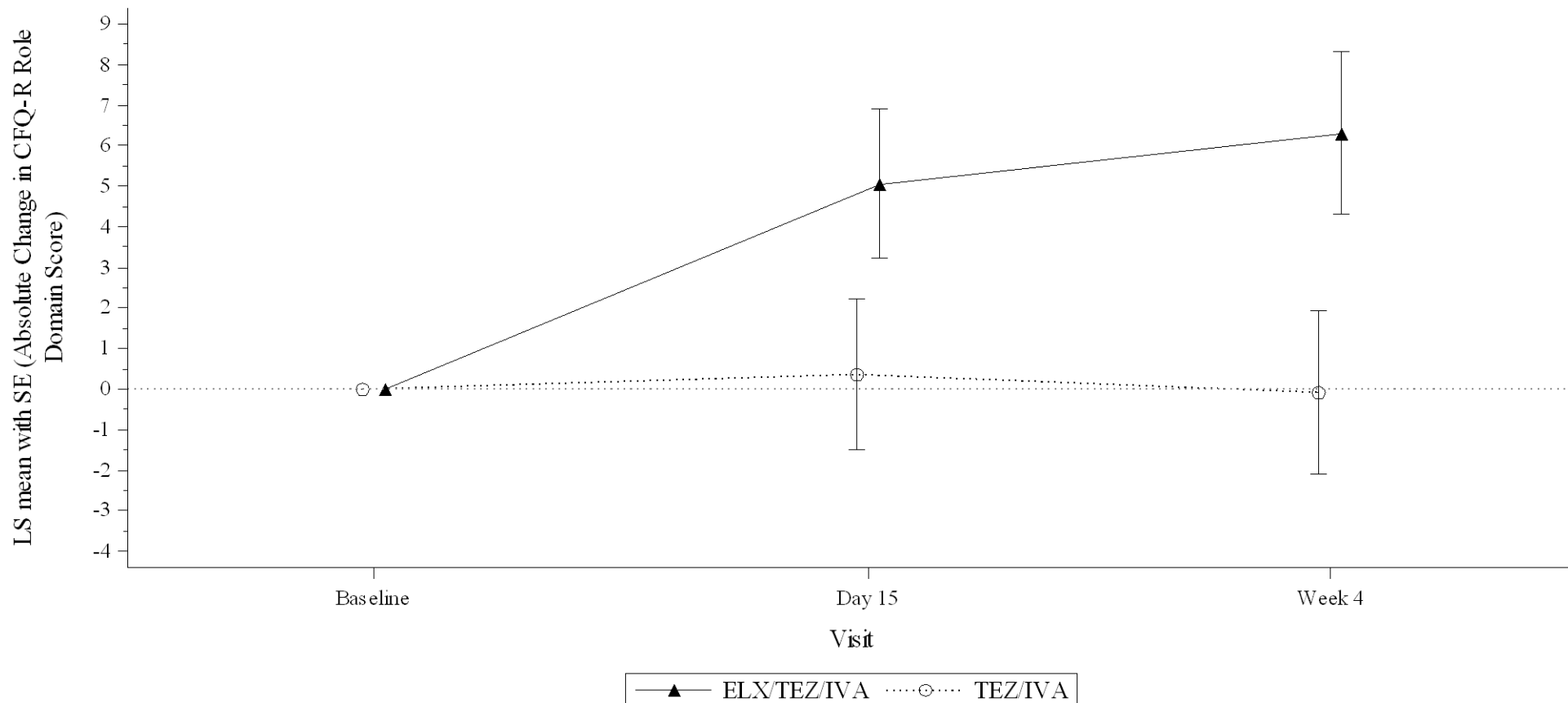
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Sex = Male

---

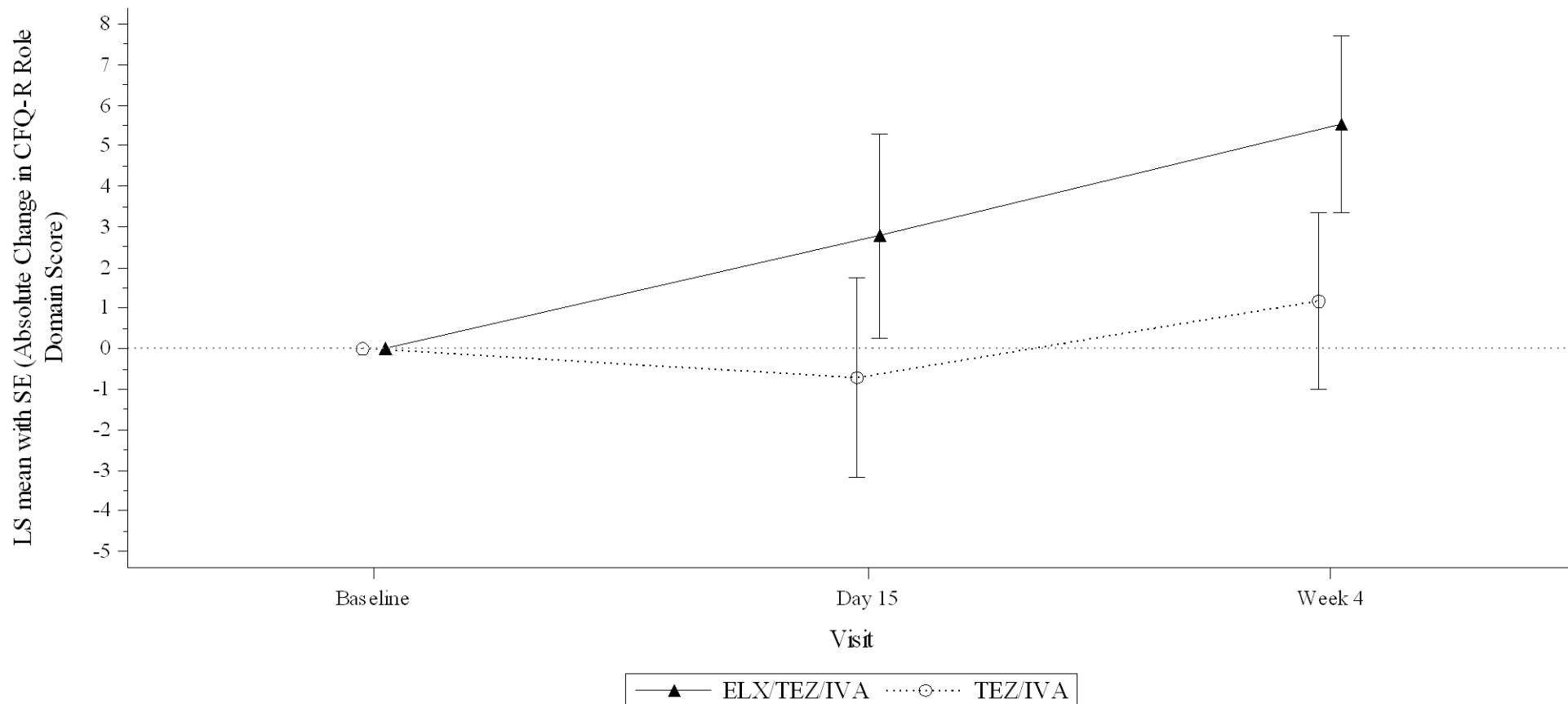
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Sex = Female

---

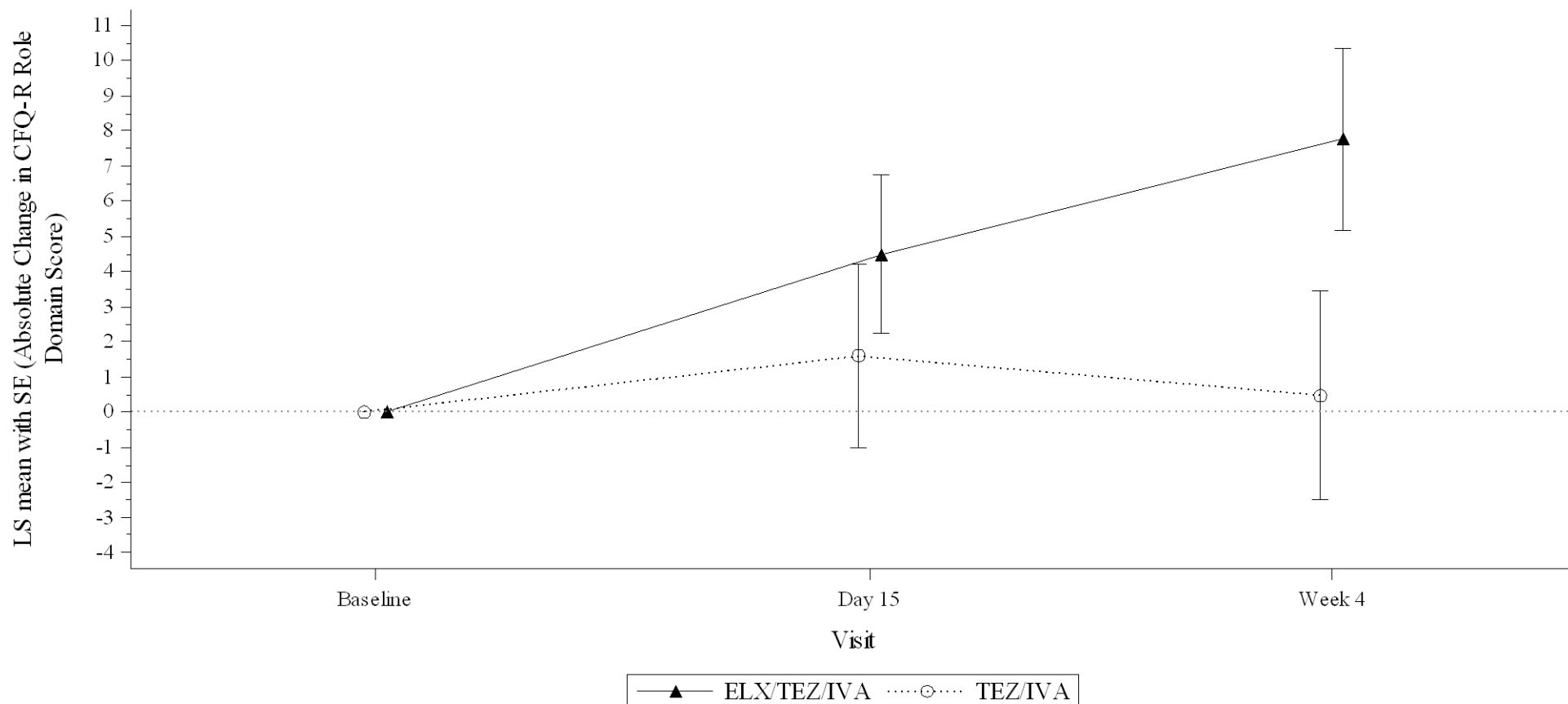
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Region = North America

---

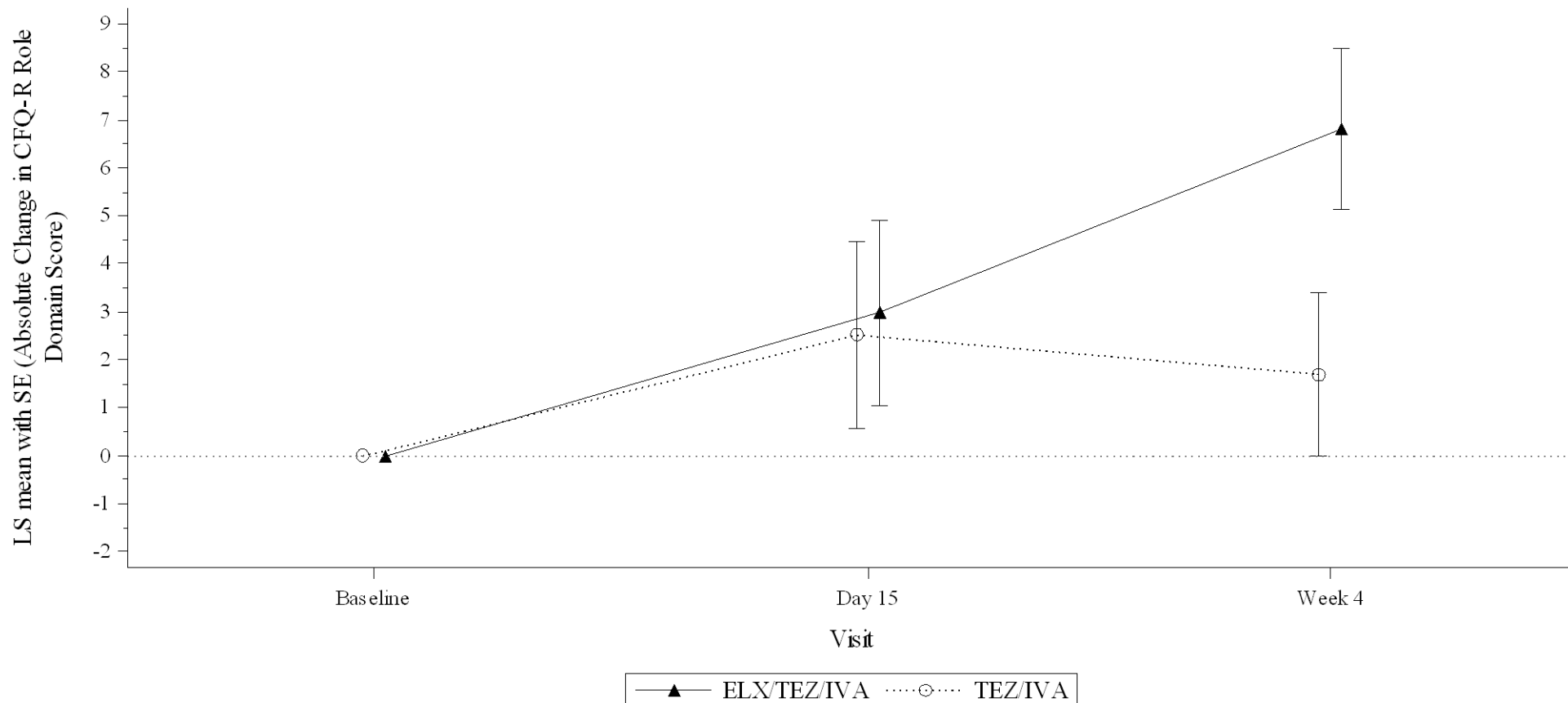
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Role  
Region = Europe

---

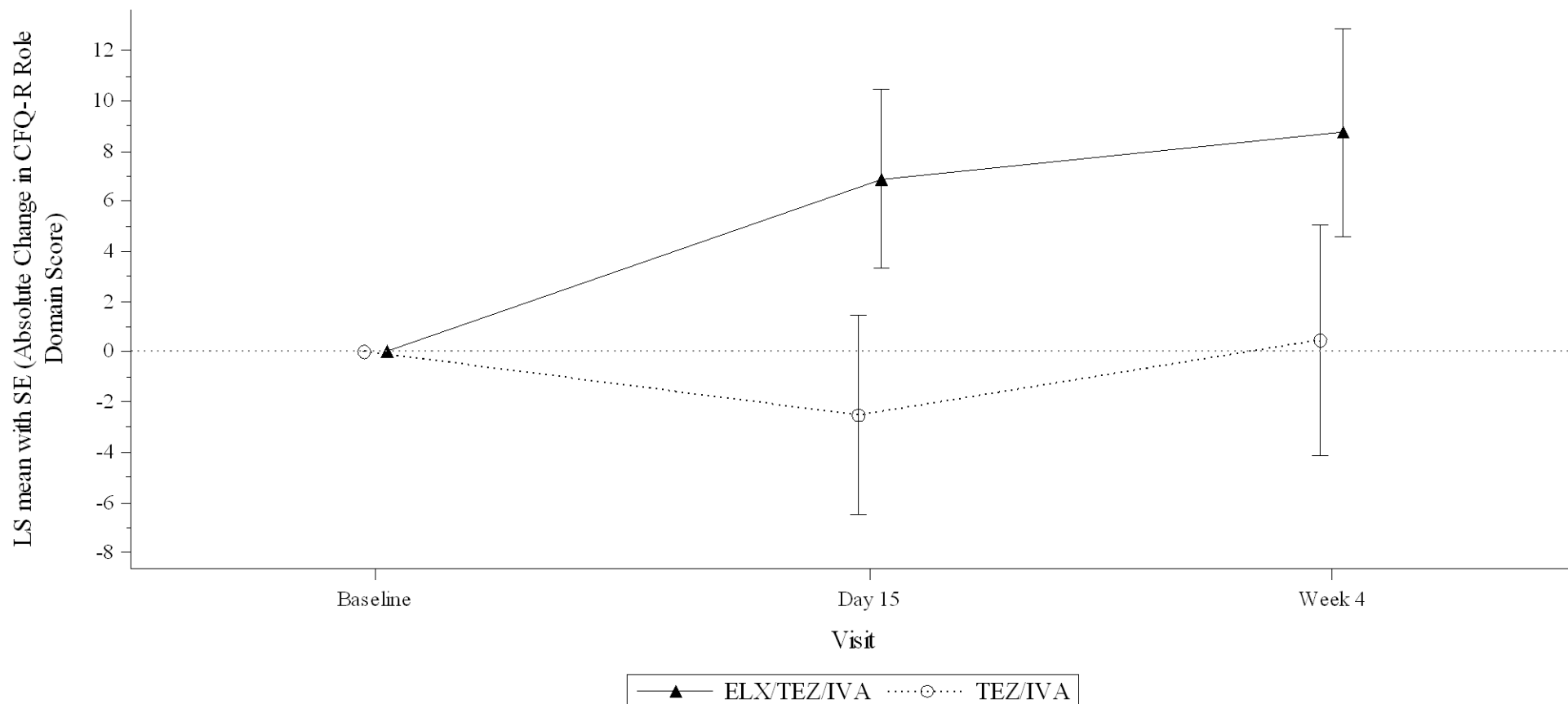
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

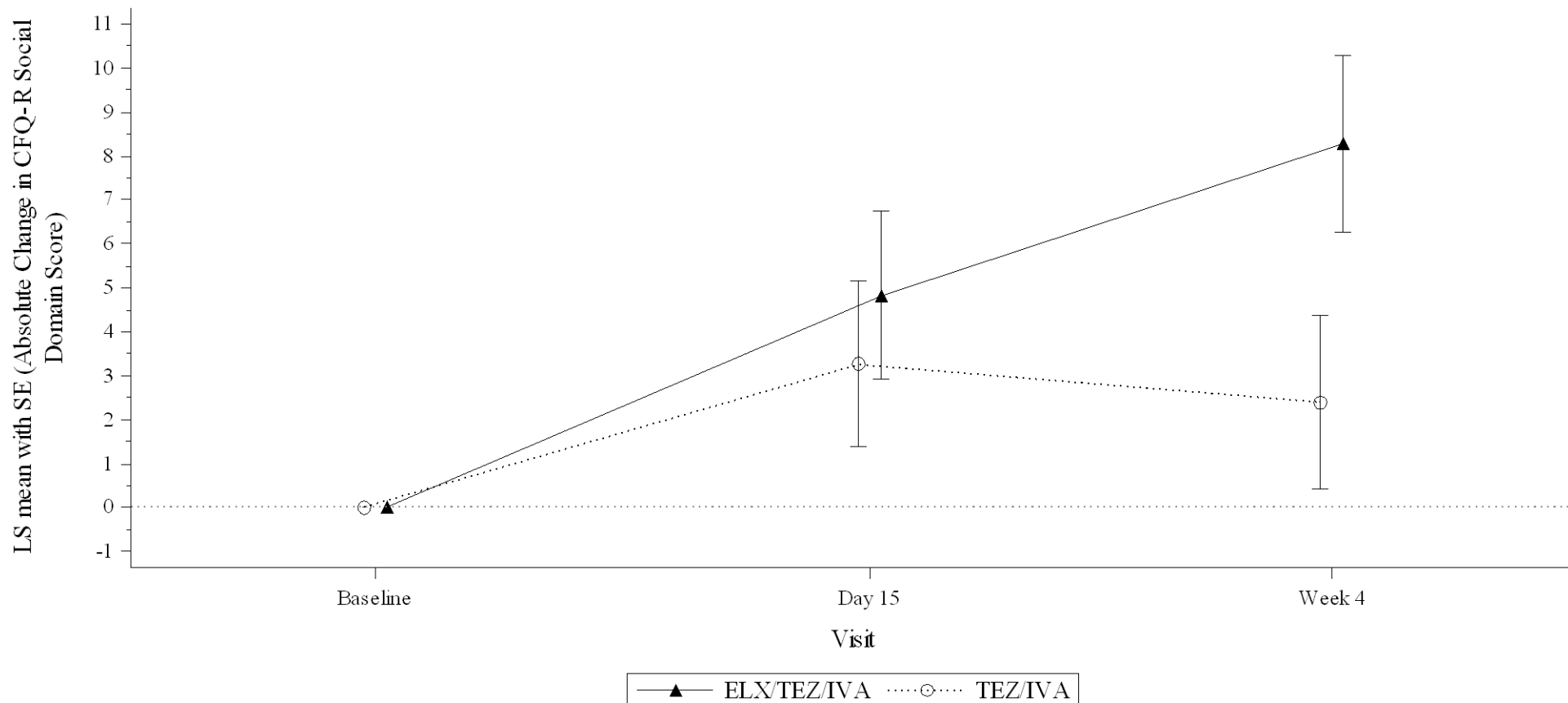
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

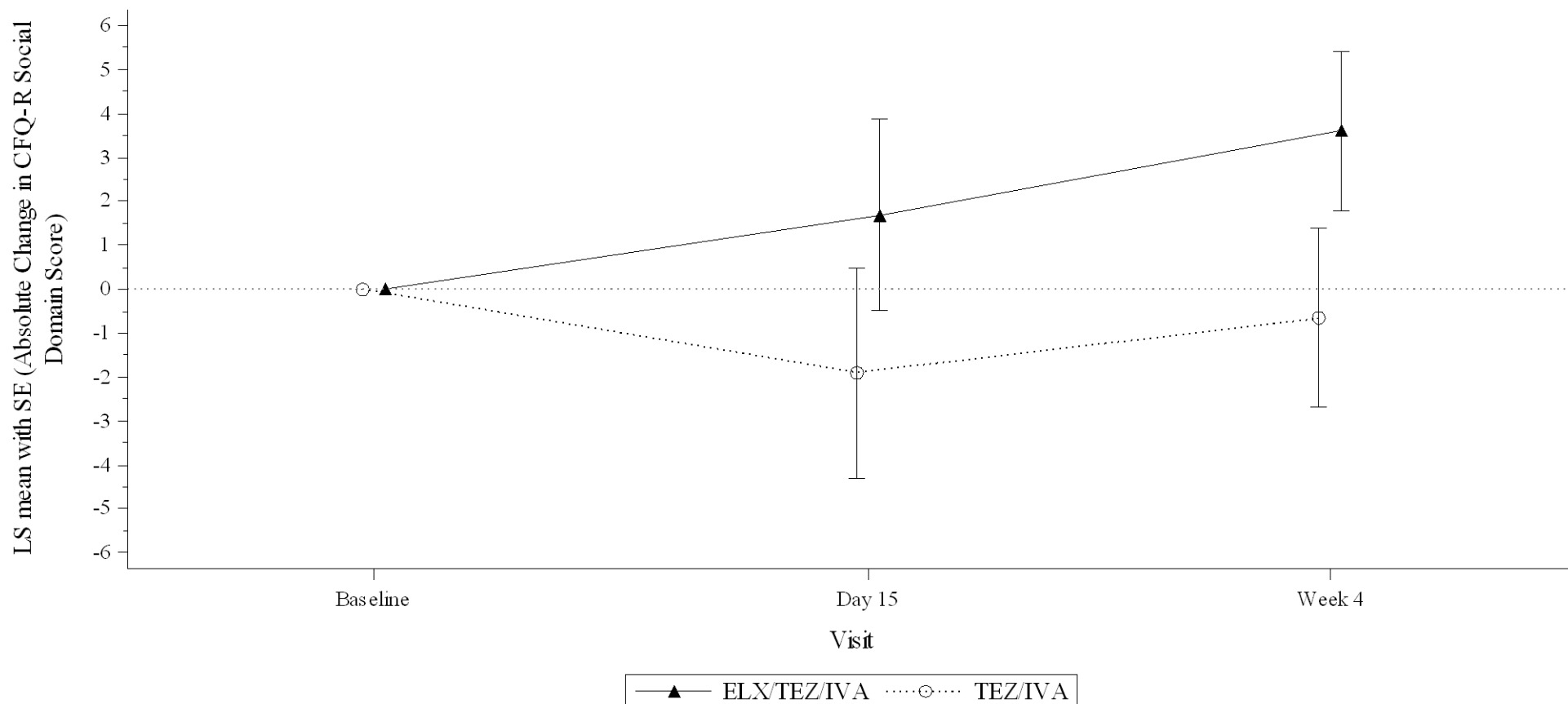
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Age at Screening < 18 years

---

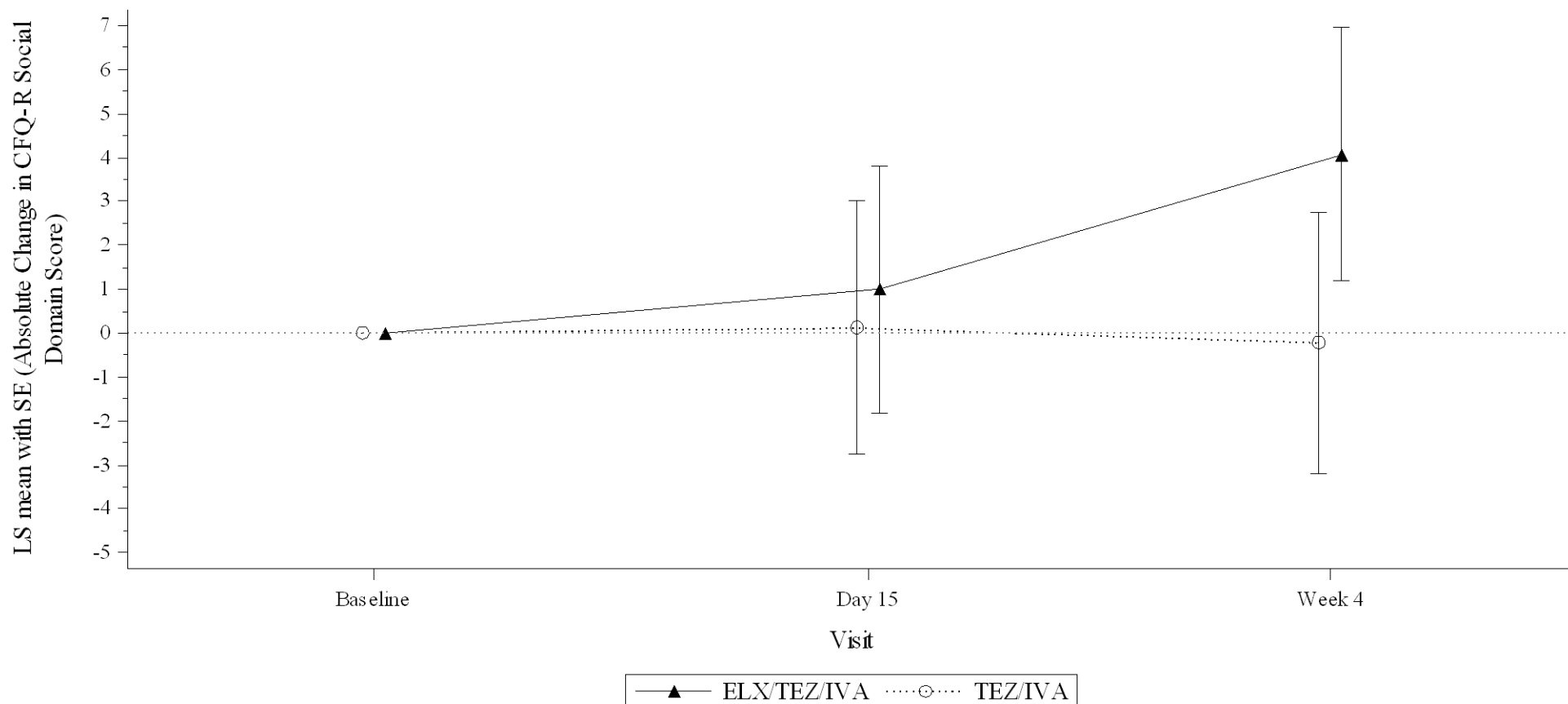
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3

Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

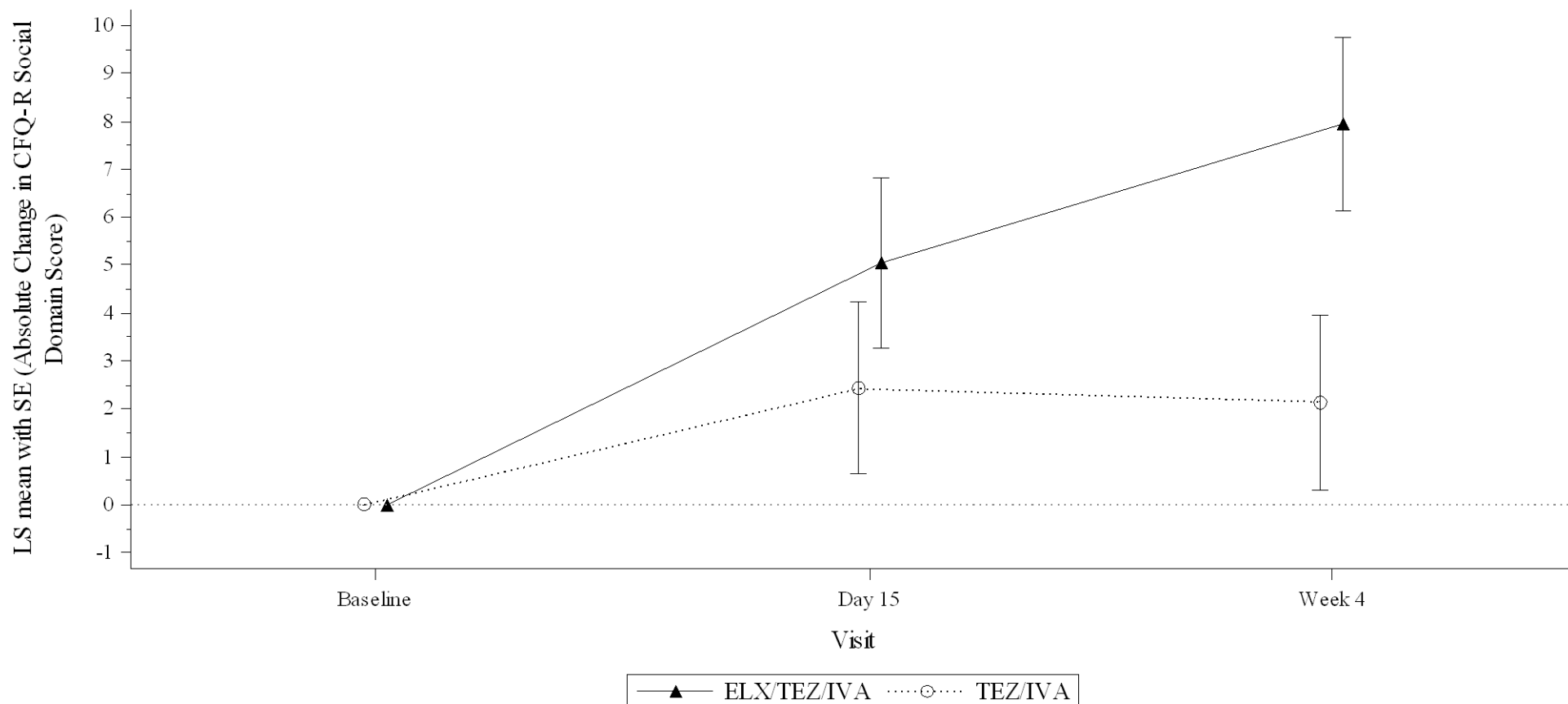
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Sex = Male

---

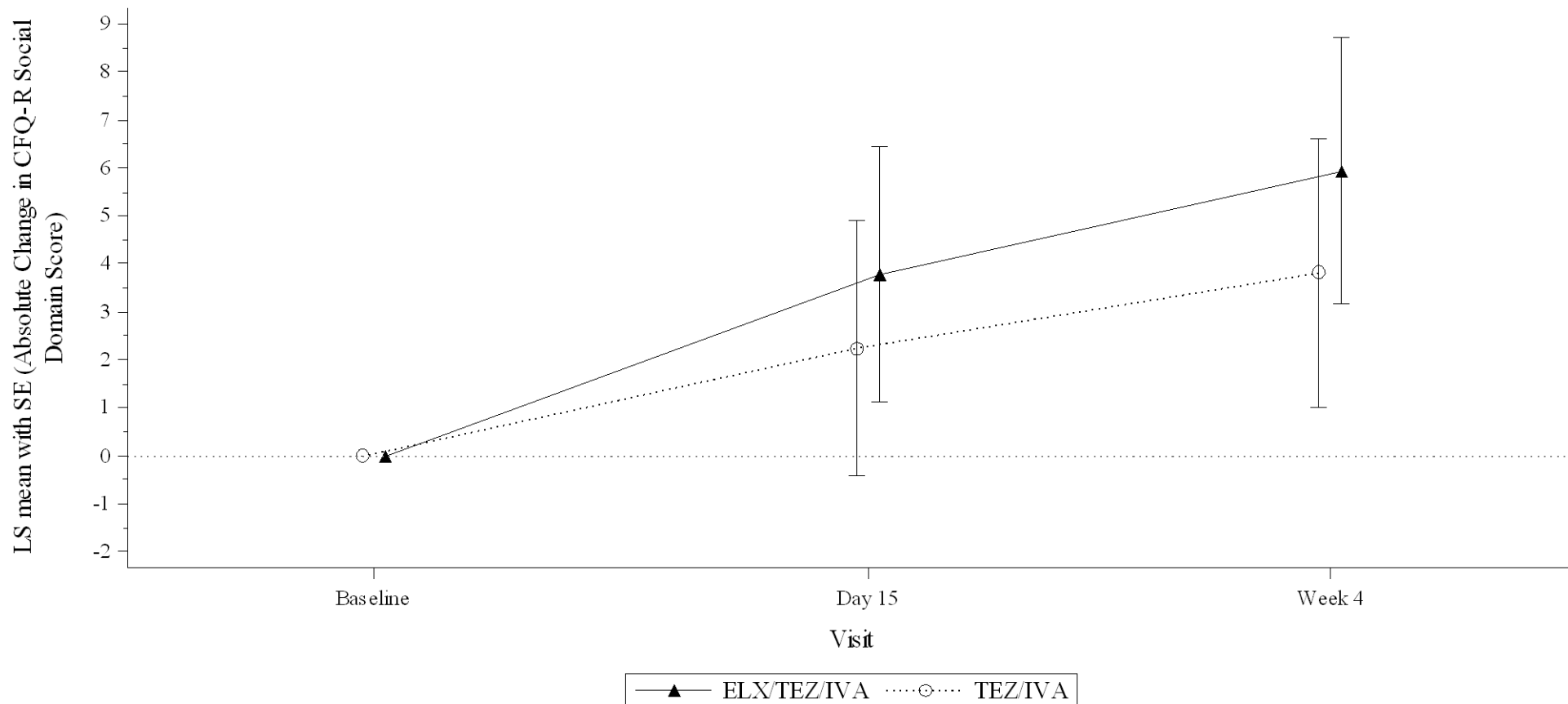
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Sex = Female

---

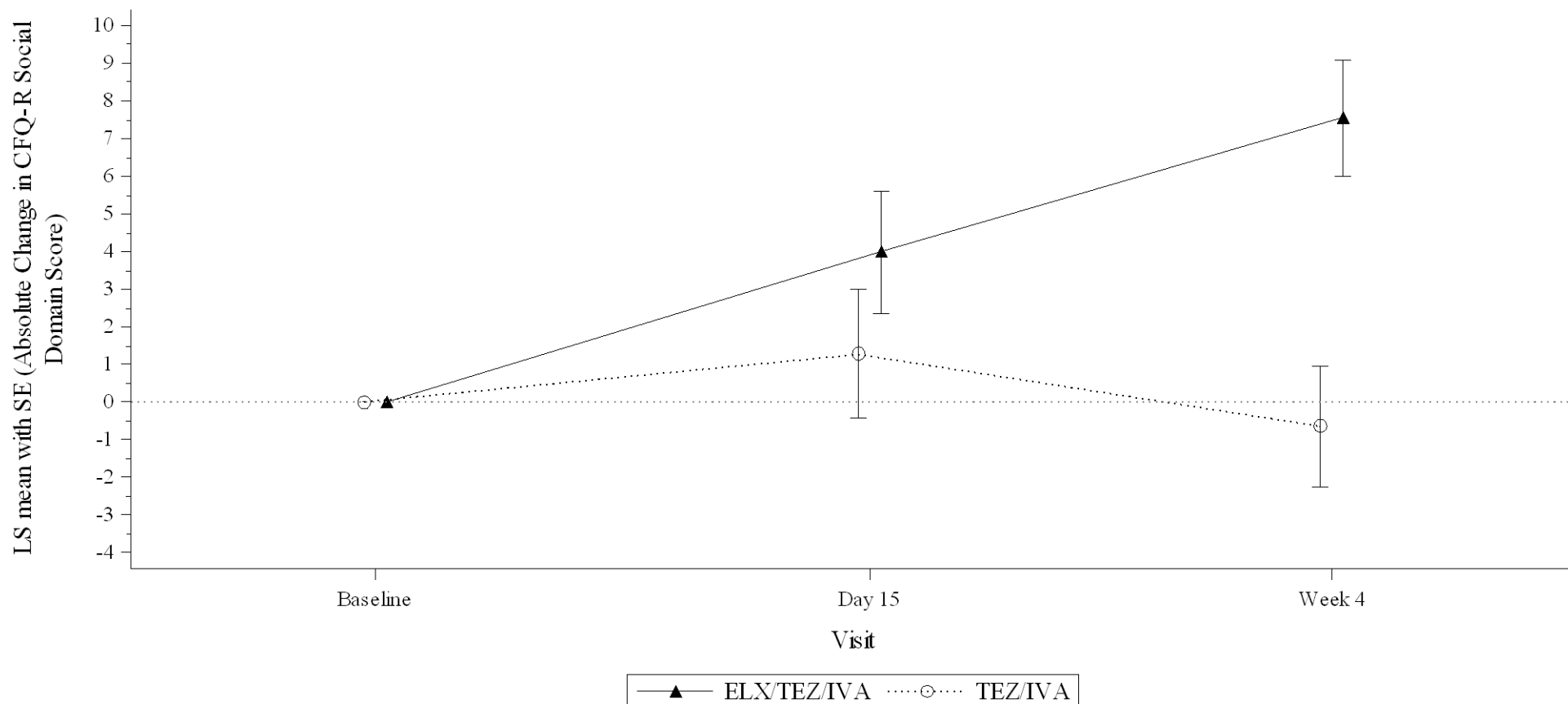
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Region = North America

---

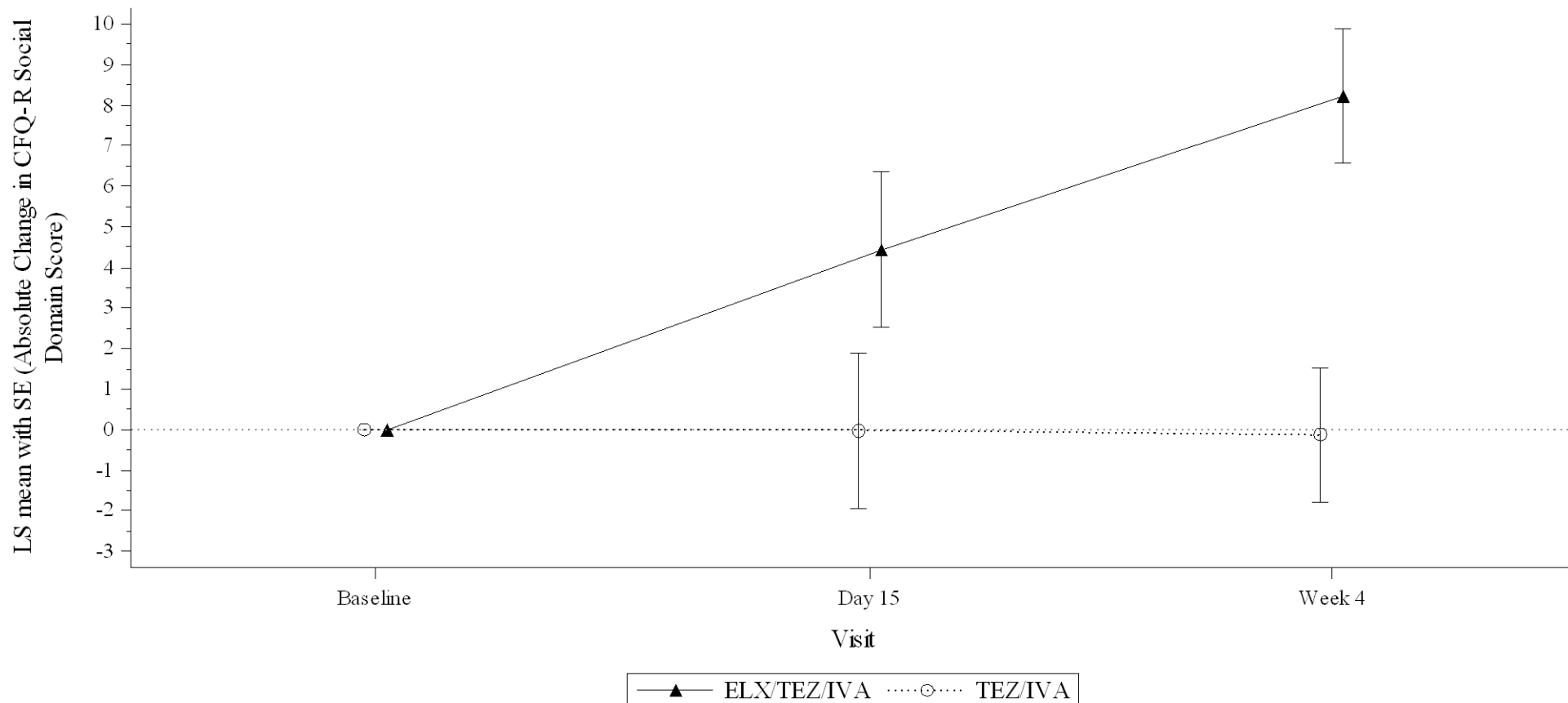
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Social  
Region = Europe

---

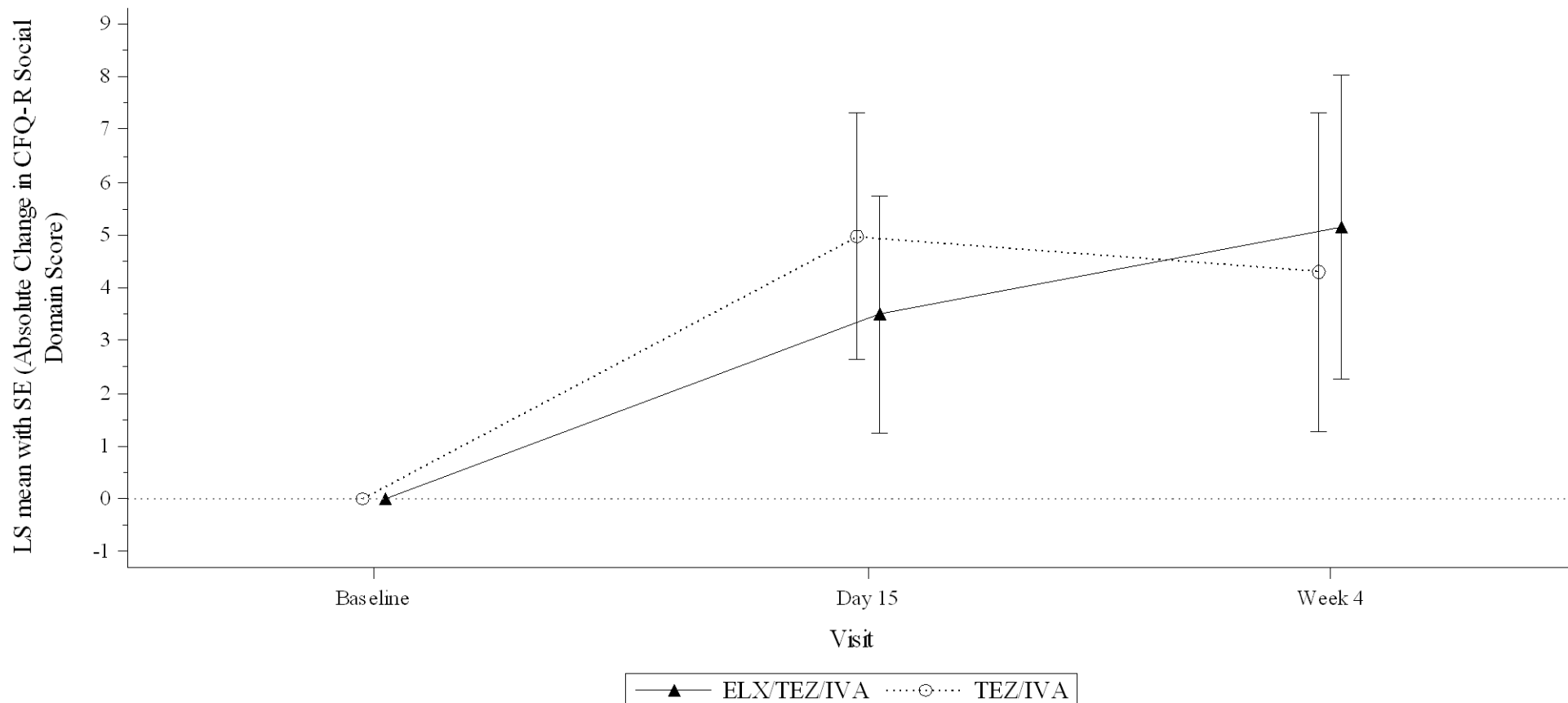
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

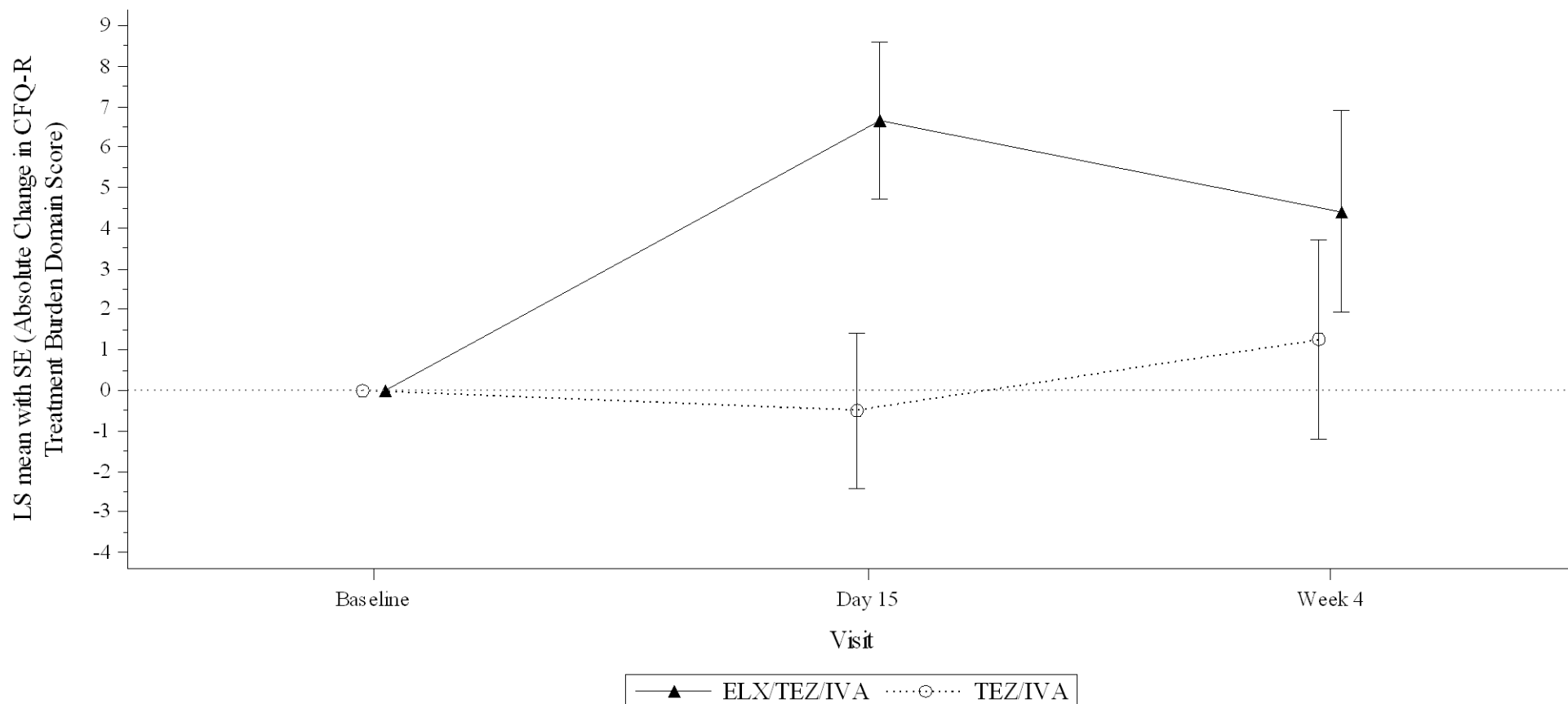
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

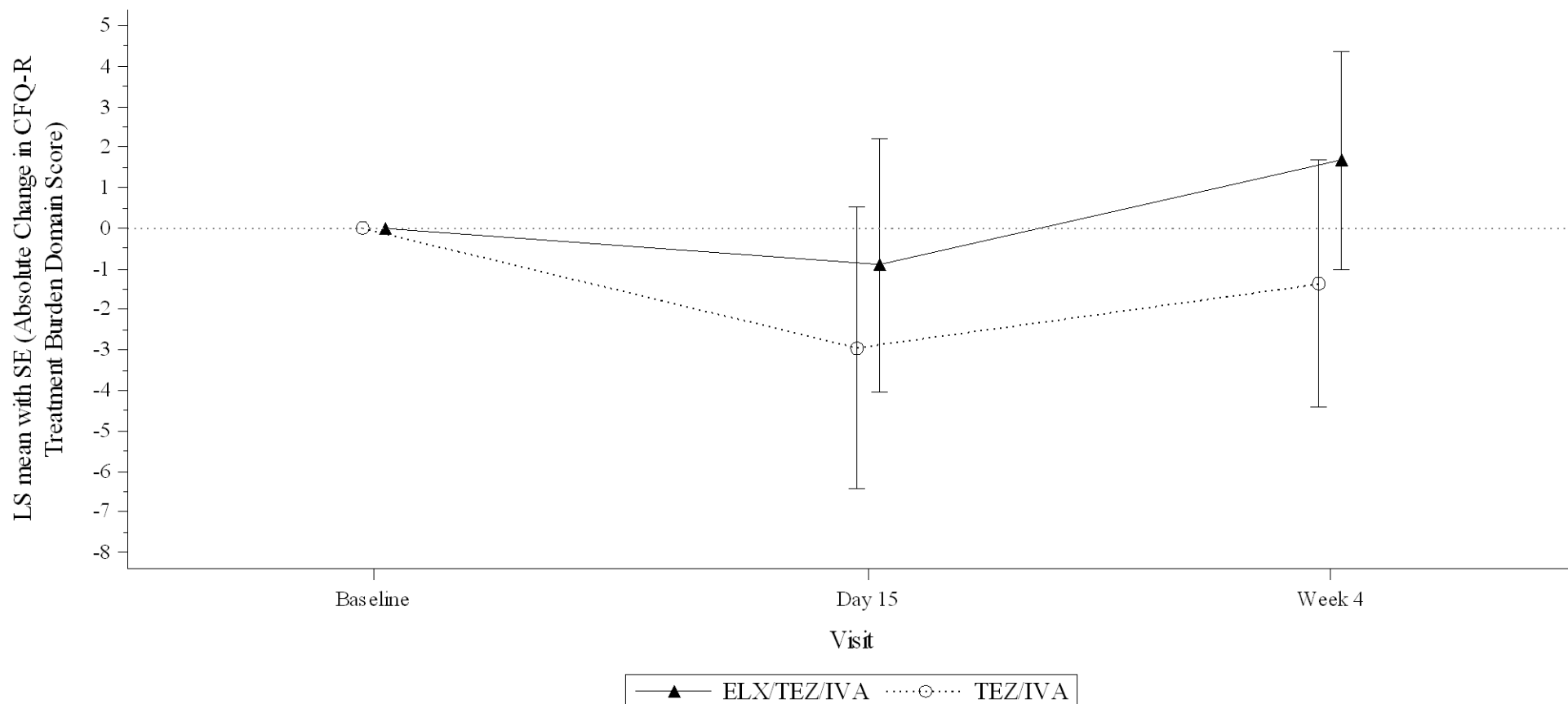
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Age at Screening < 18 years

---

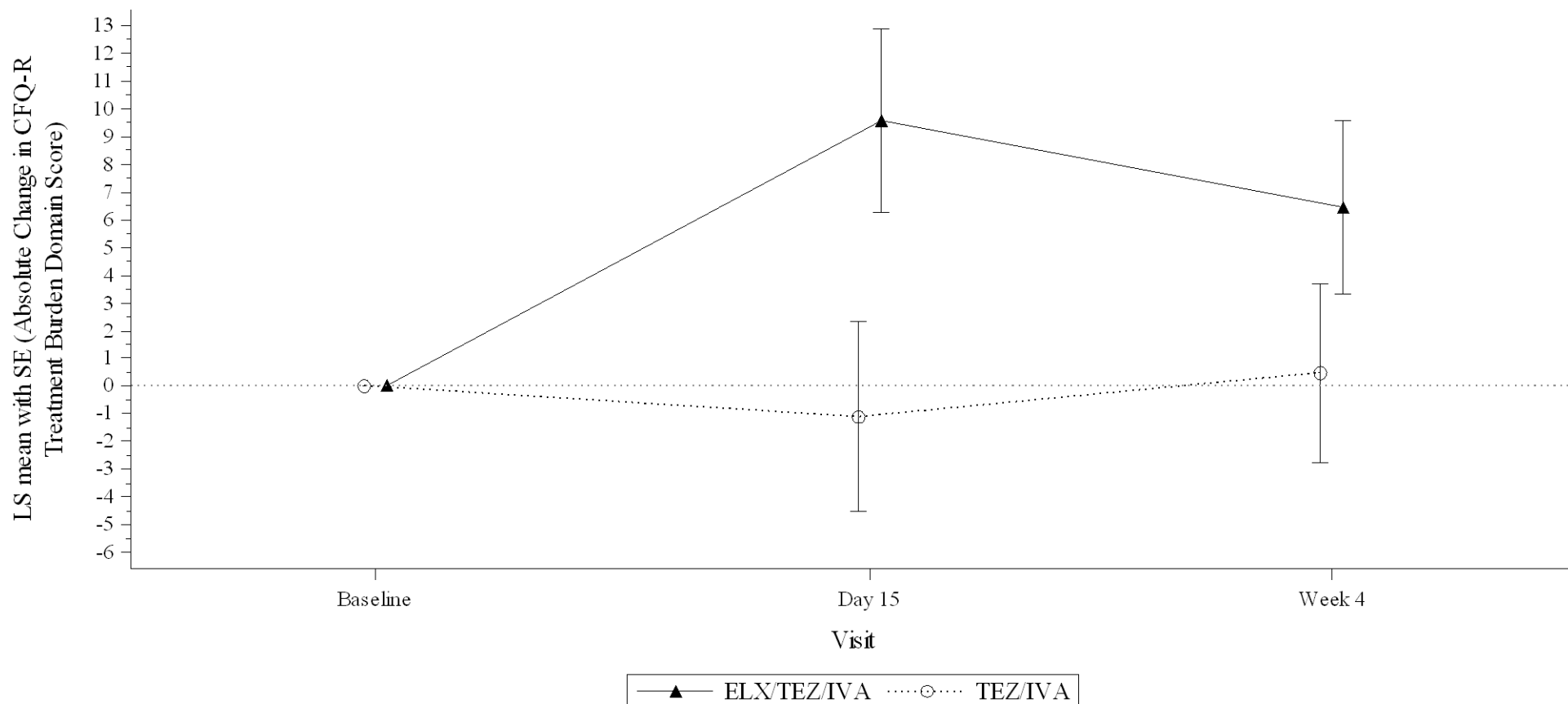
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Age at Screening  $\geq$  18 years

---

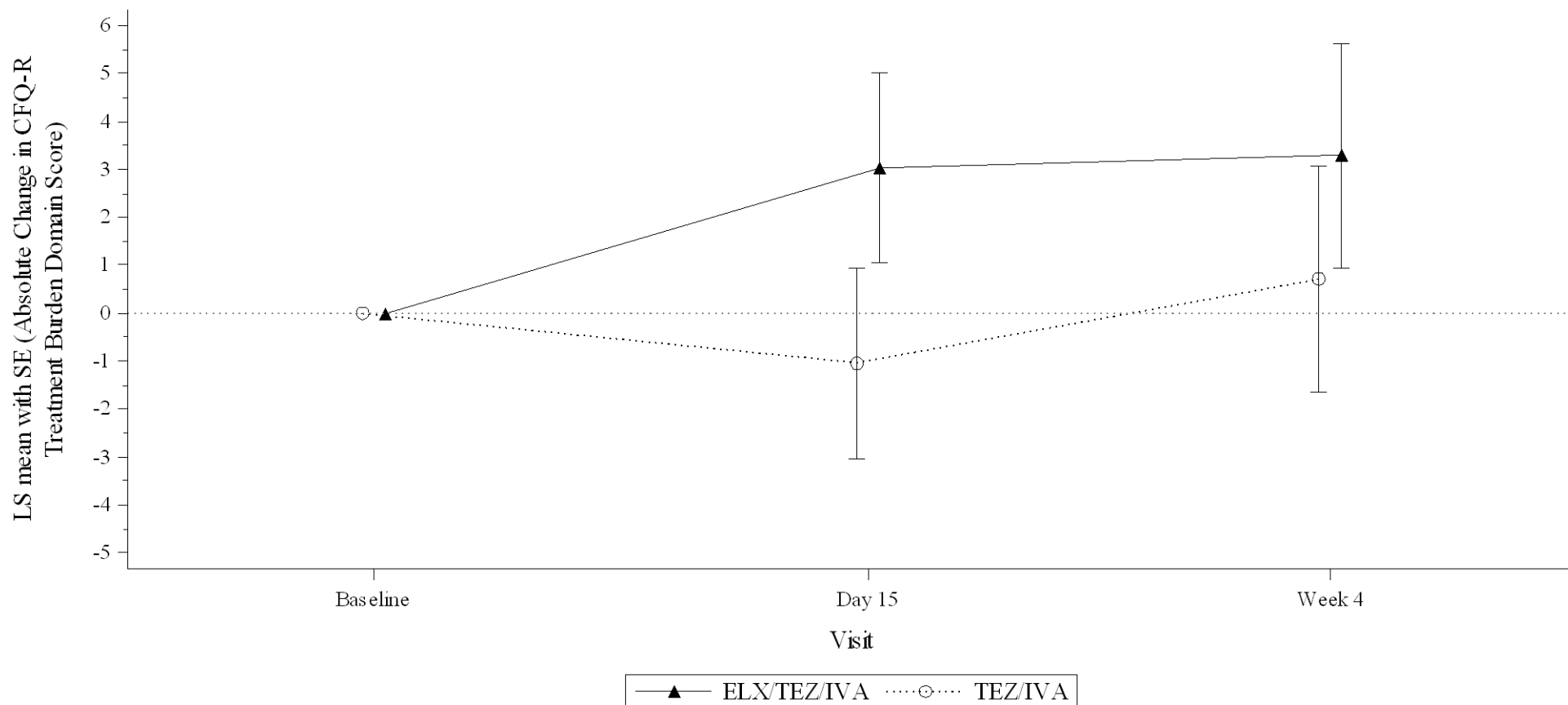
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq$ 18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Sex = Male

---

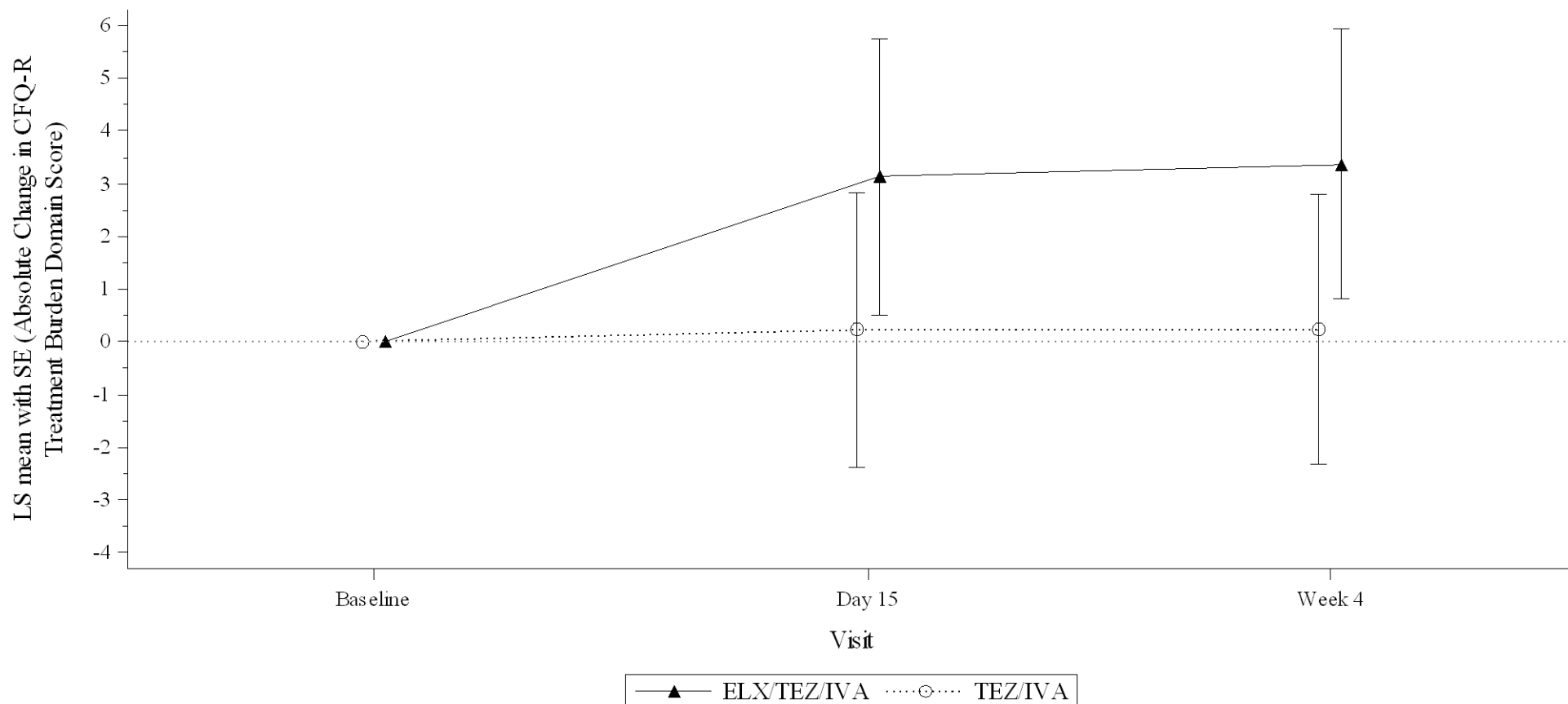
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Sex = Female

---

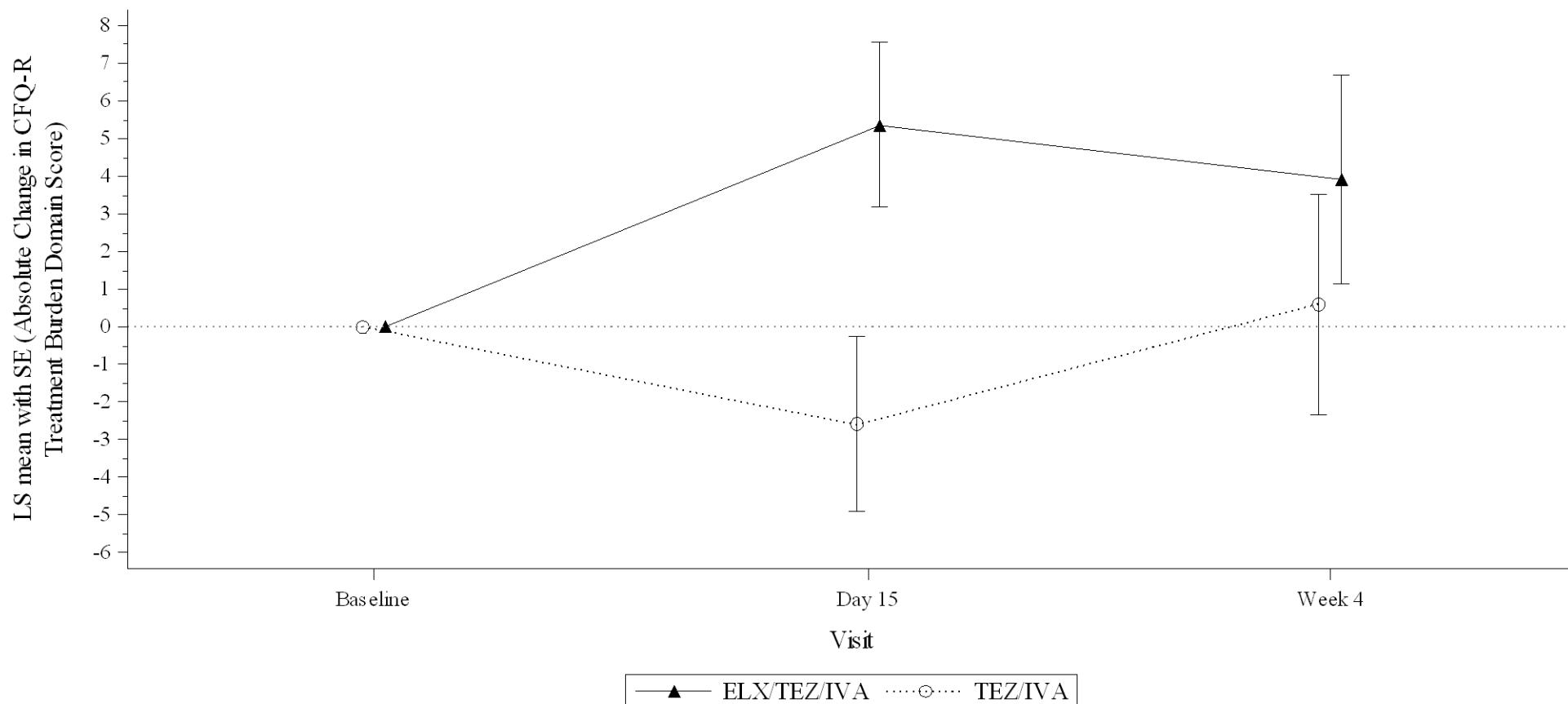
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Region = North America

---

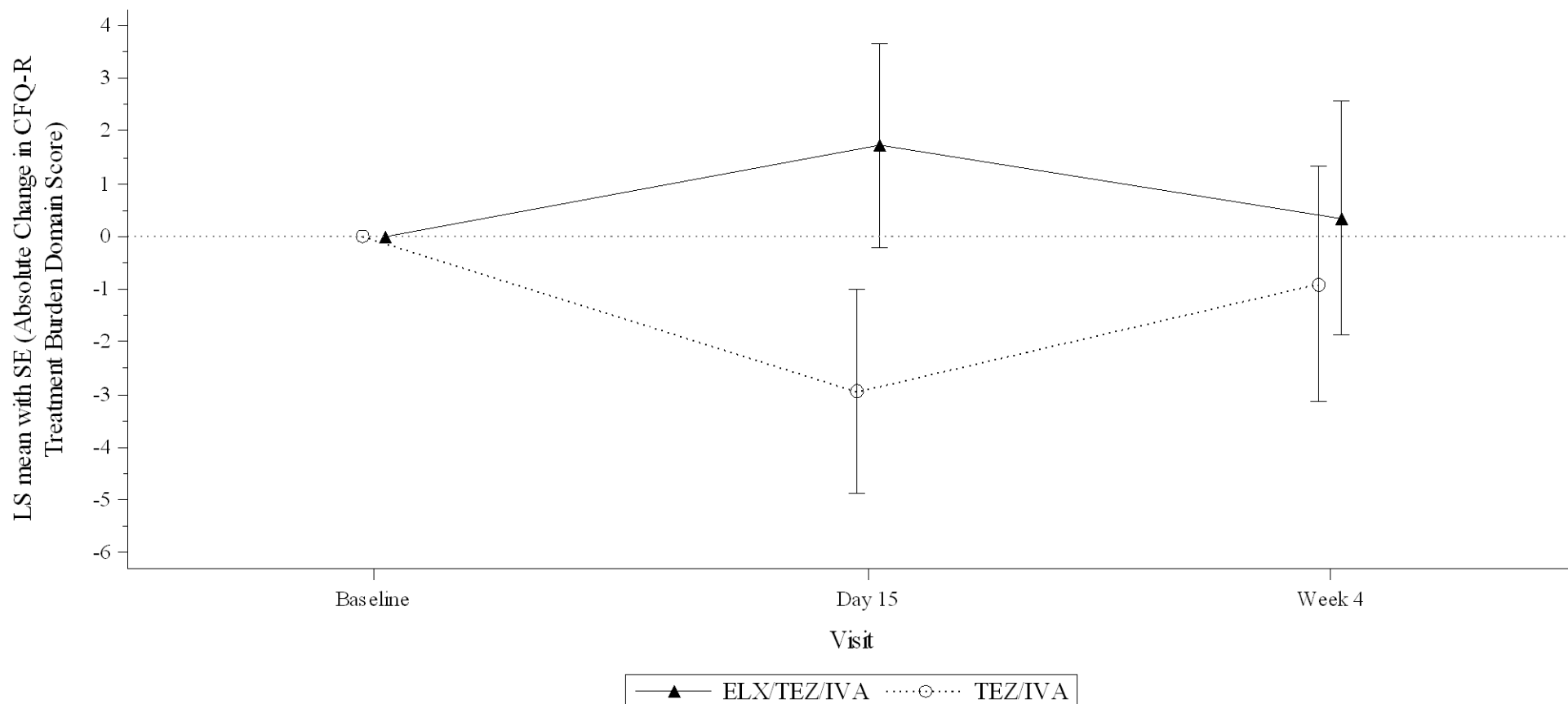
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Treatment Burden  
Region = Europe

---

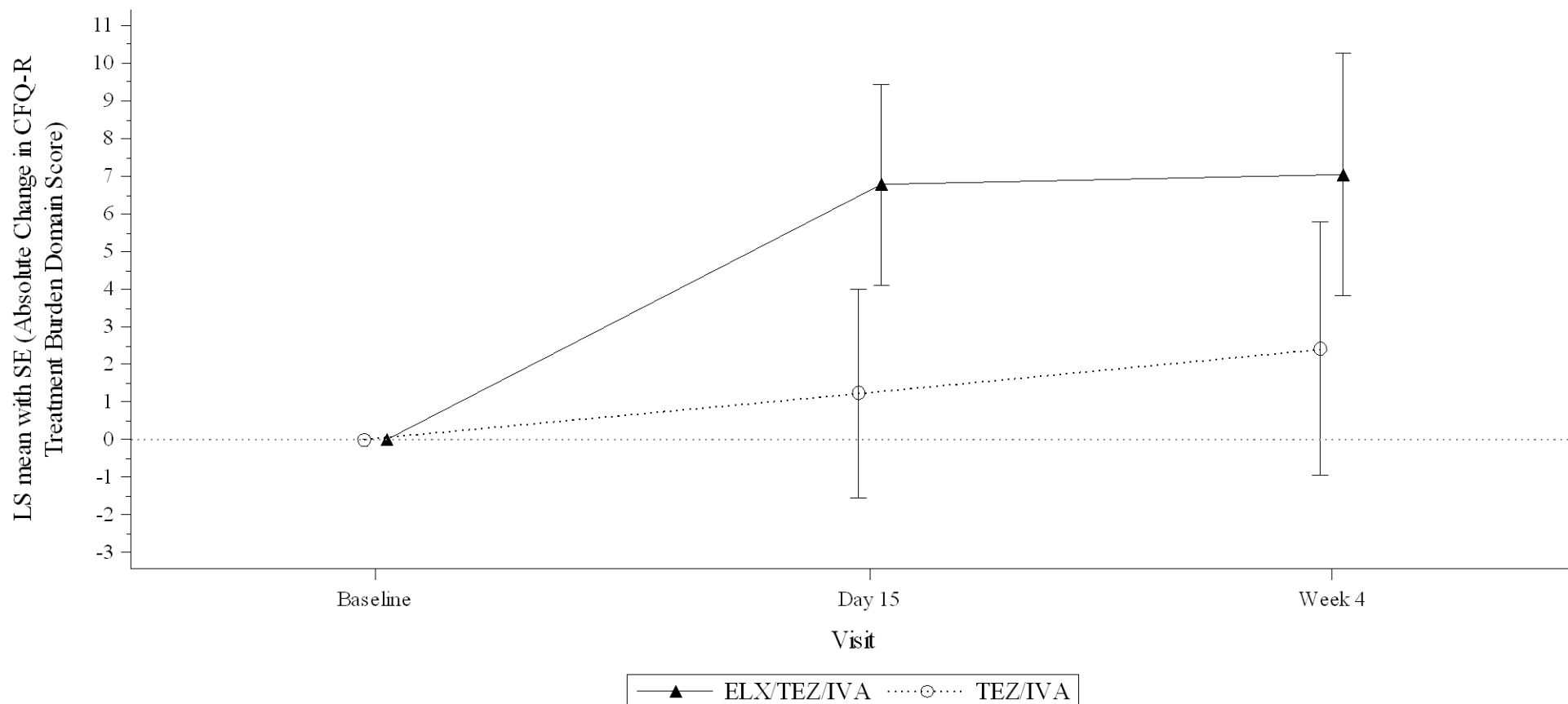
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

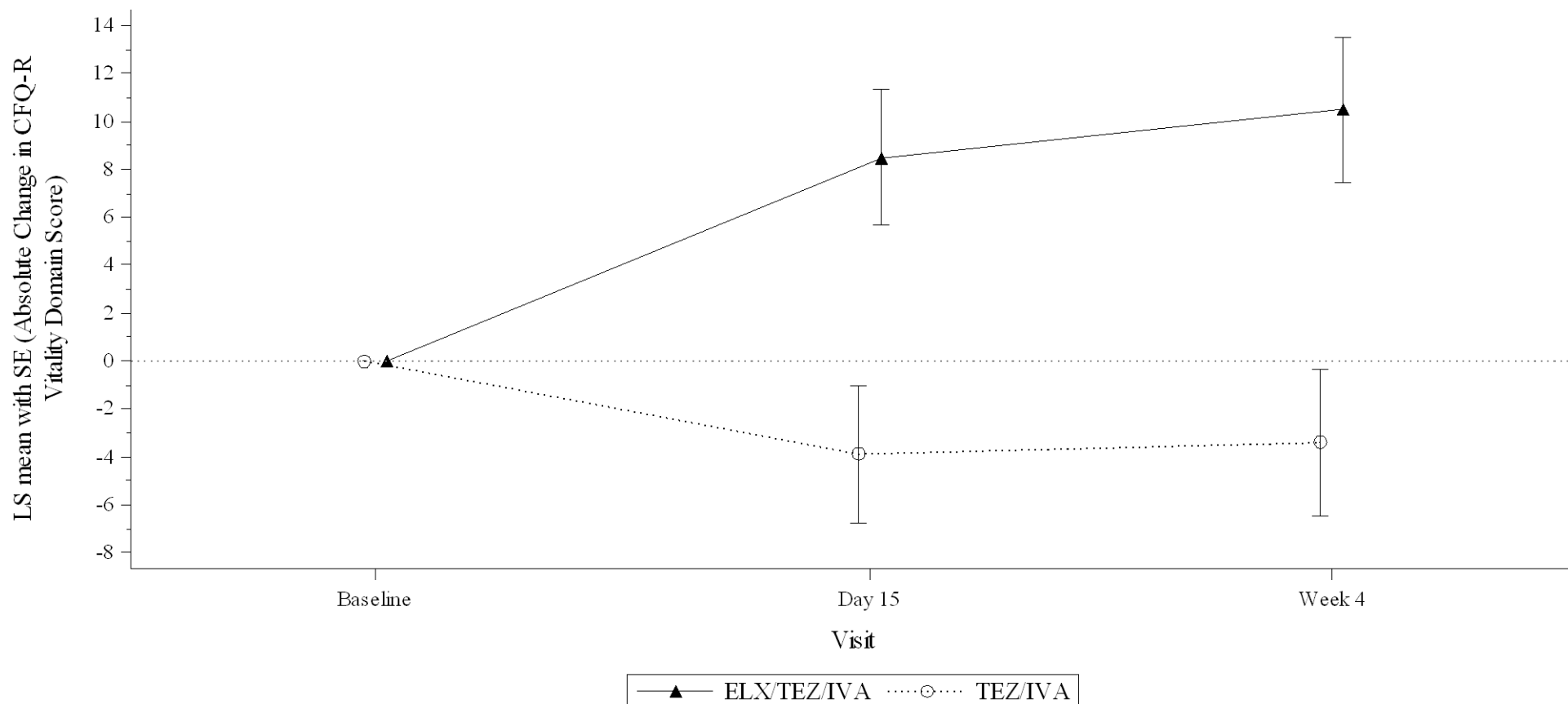
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

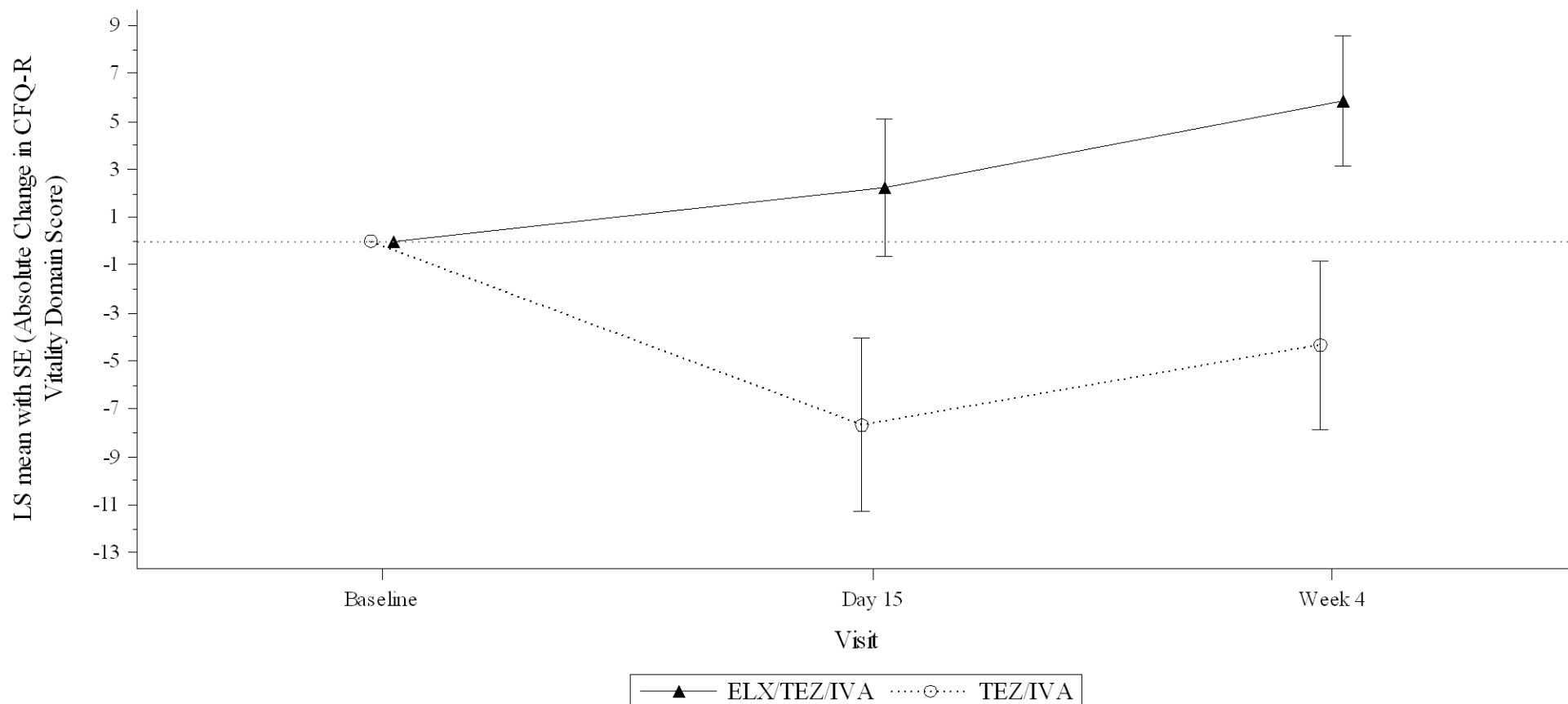
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Age at Screening < 18 years

---

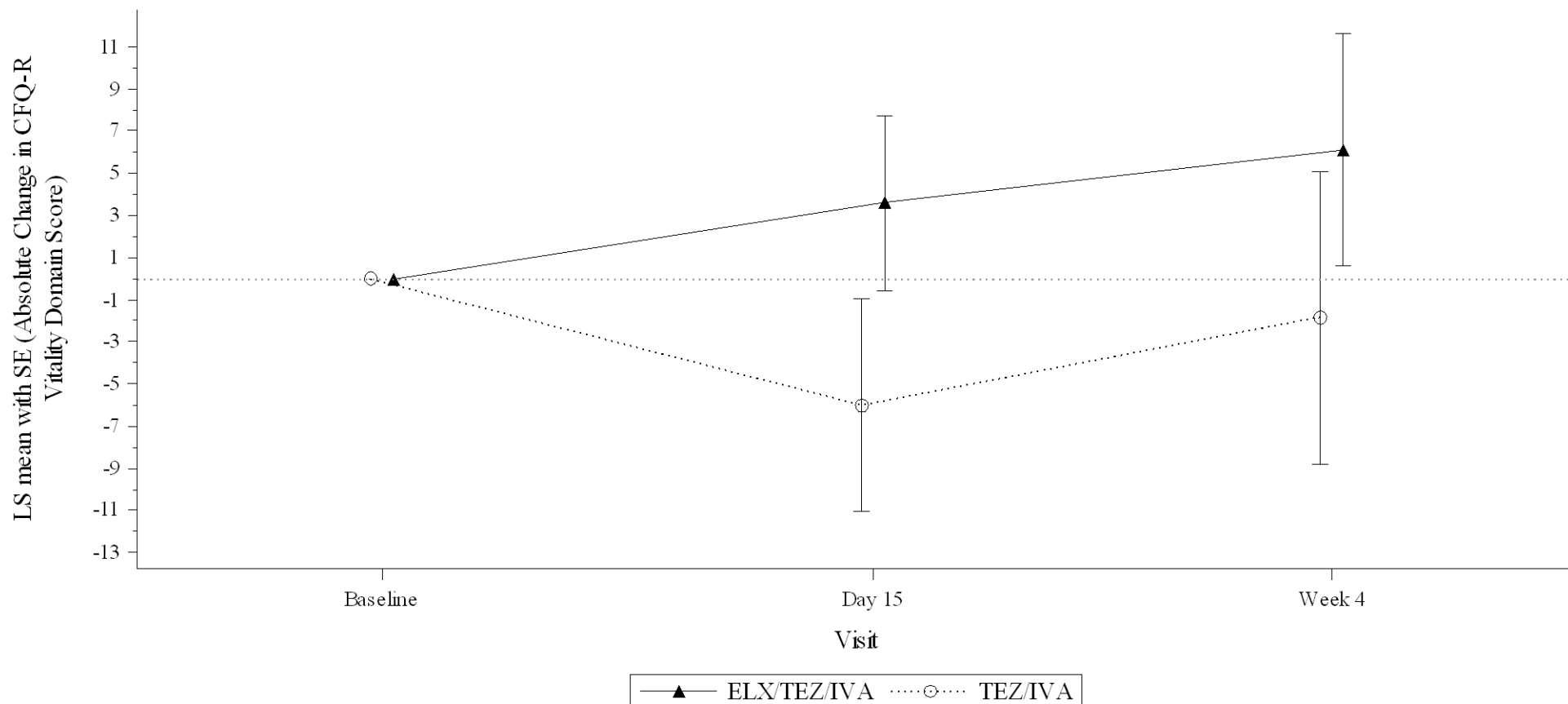
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

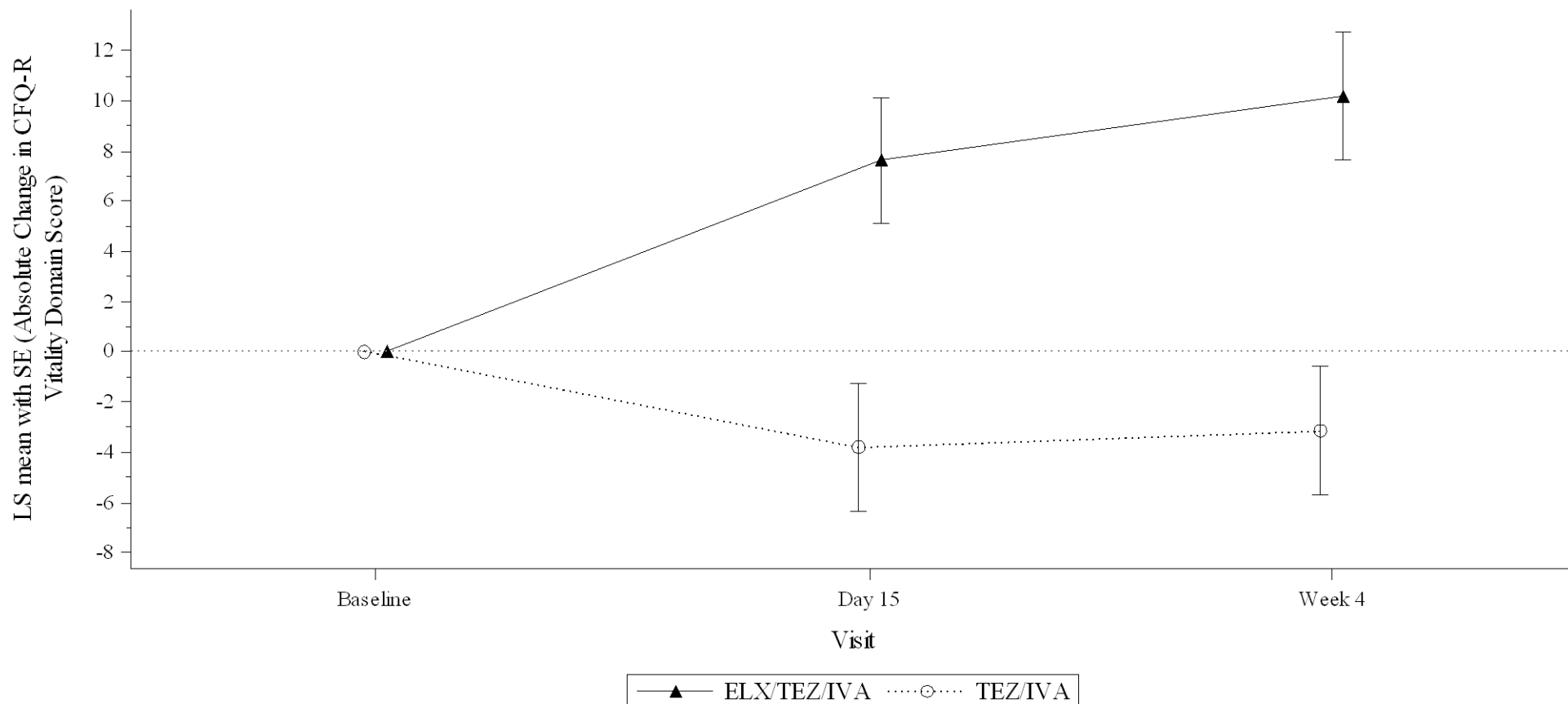
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Sex = Male

---

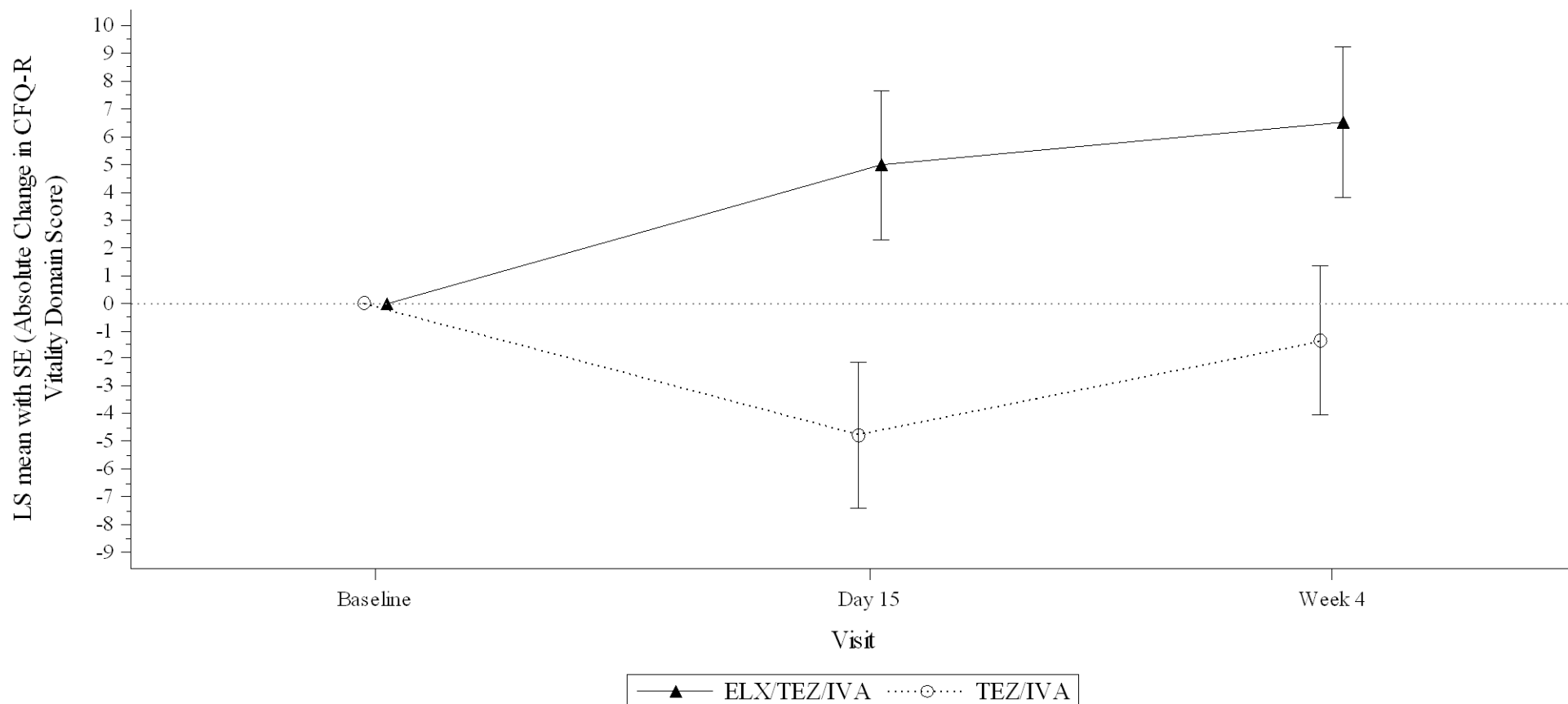
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Sex = Female

---

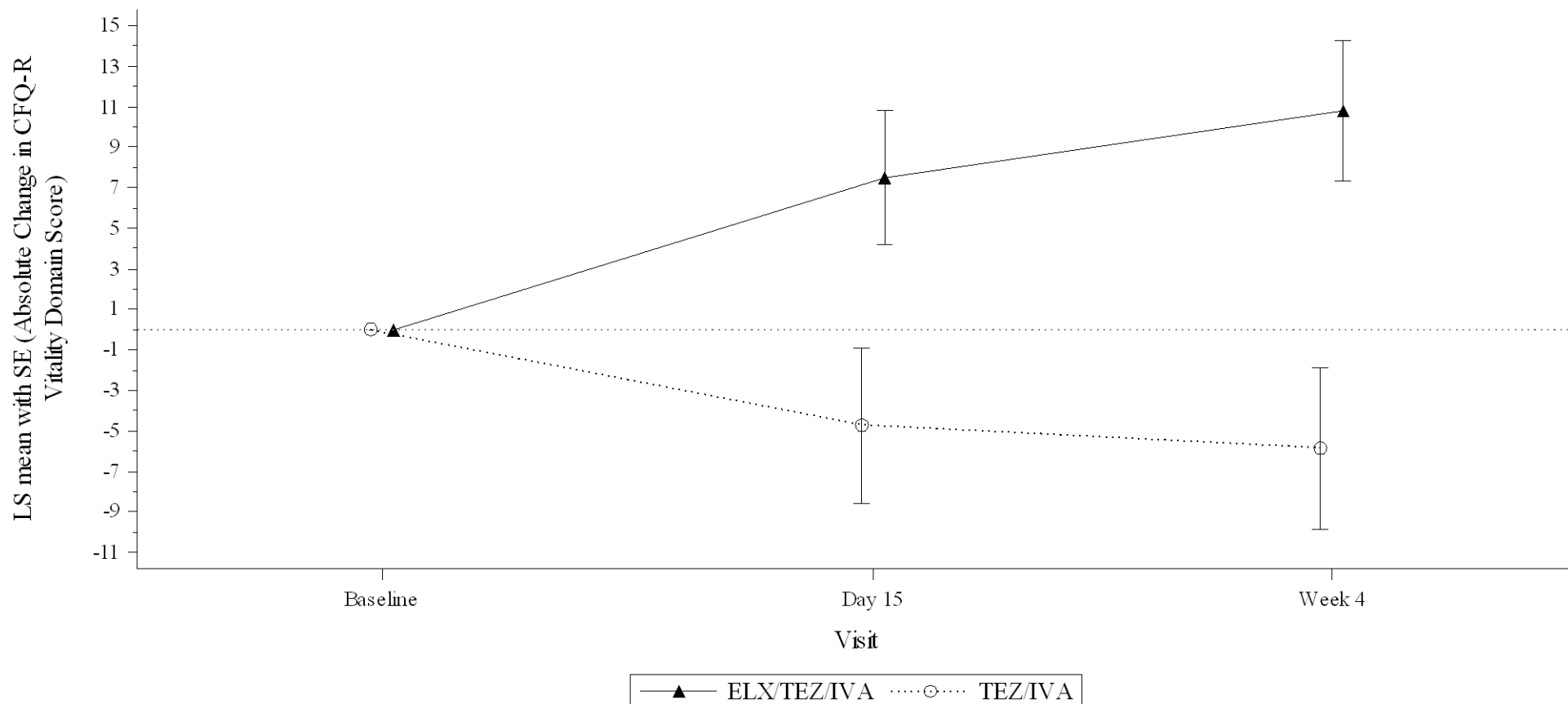
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Region = North America

---

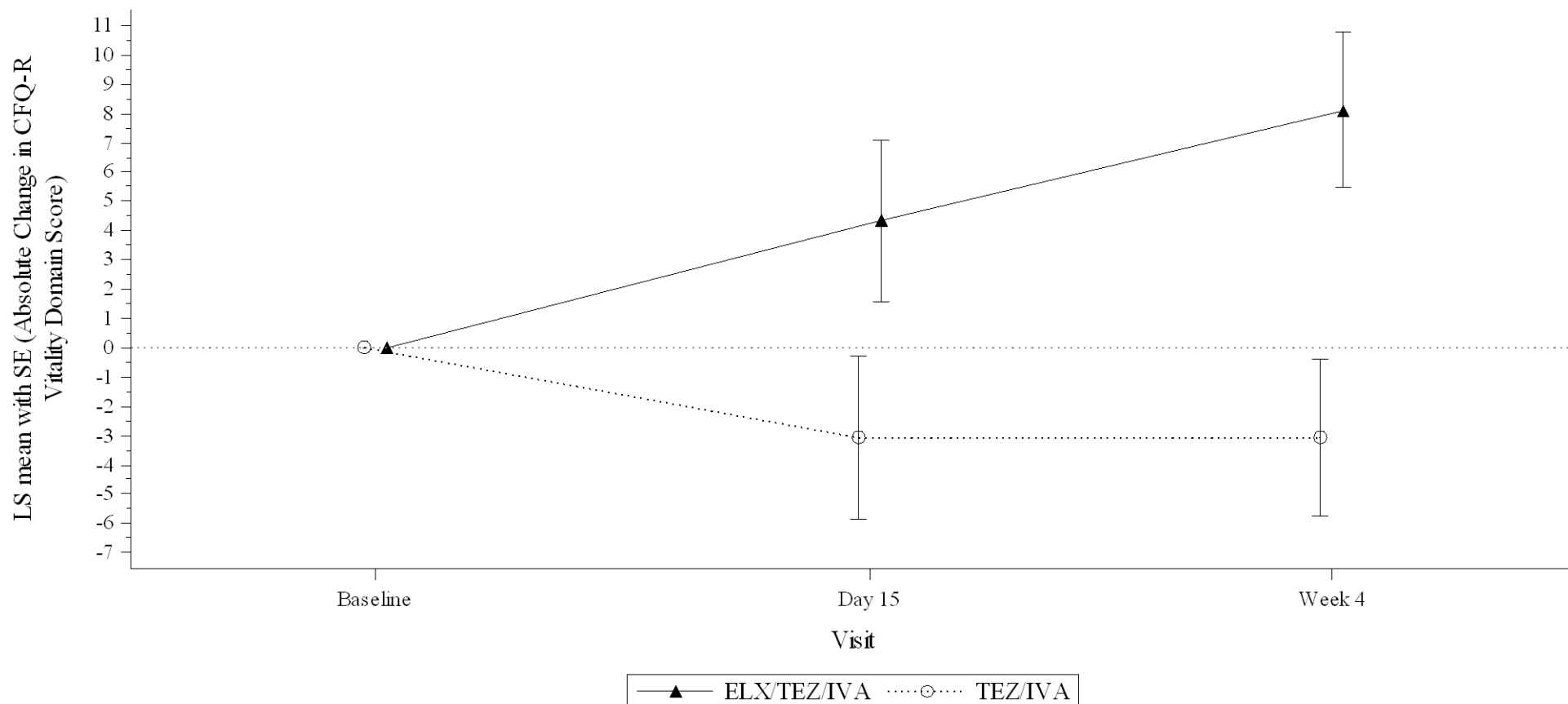
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Vitality  
Region = Europe

---

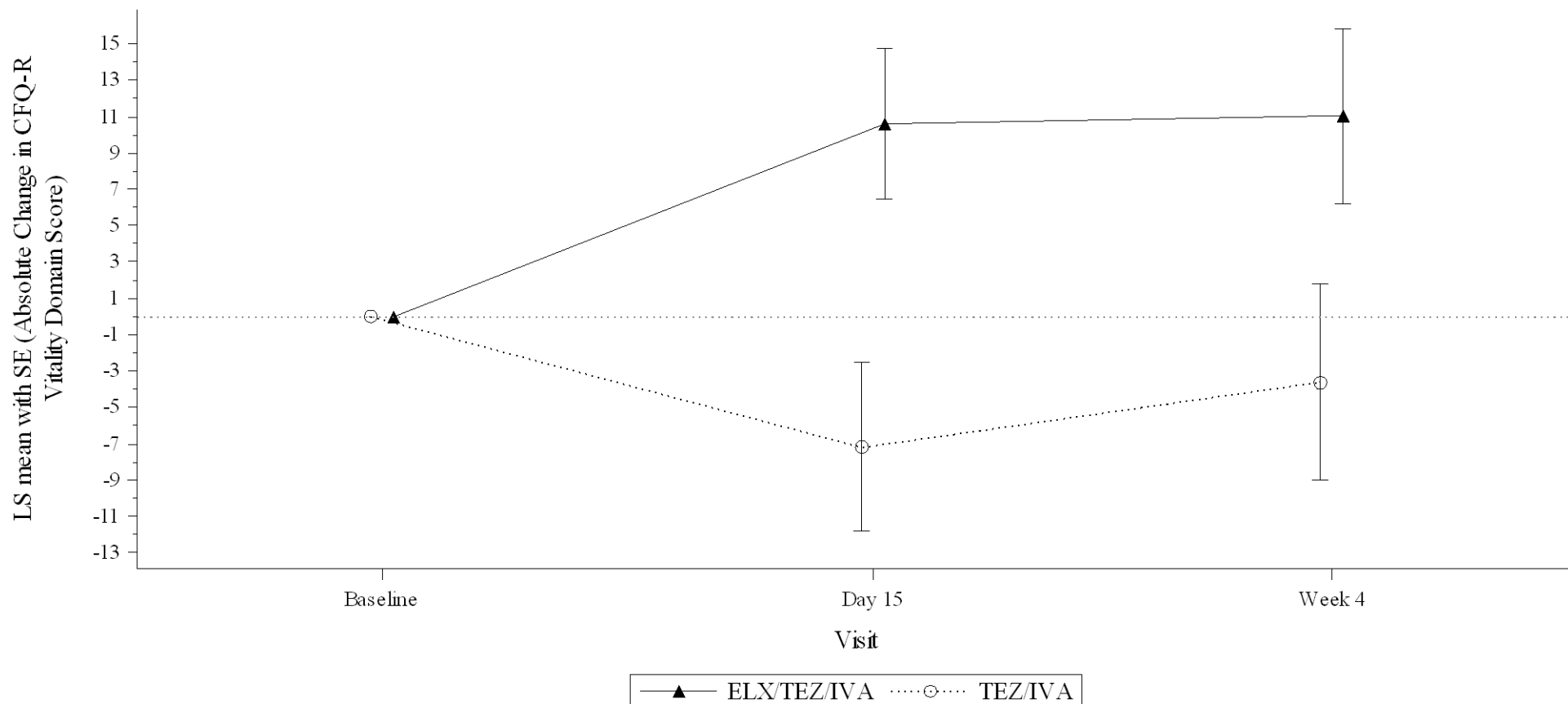
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

---

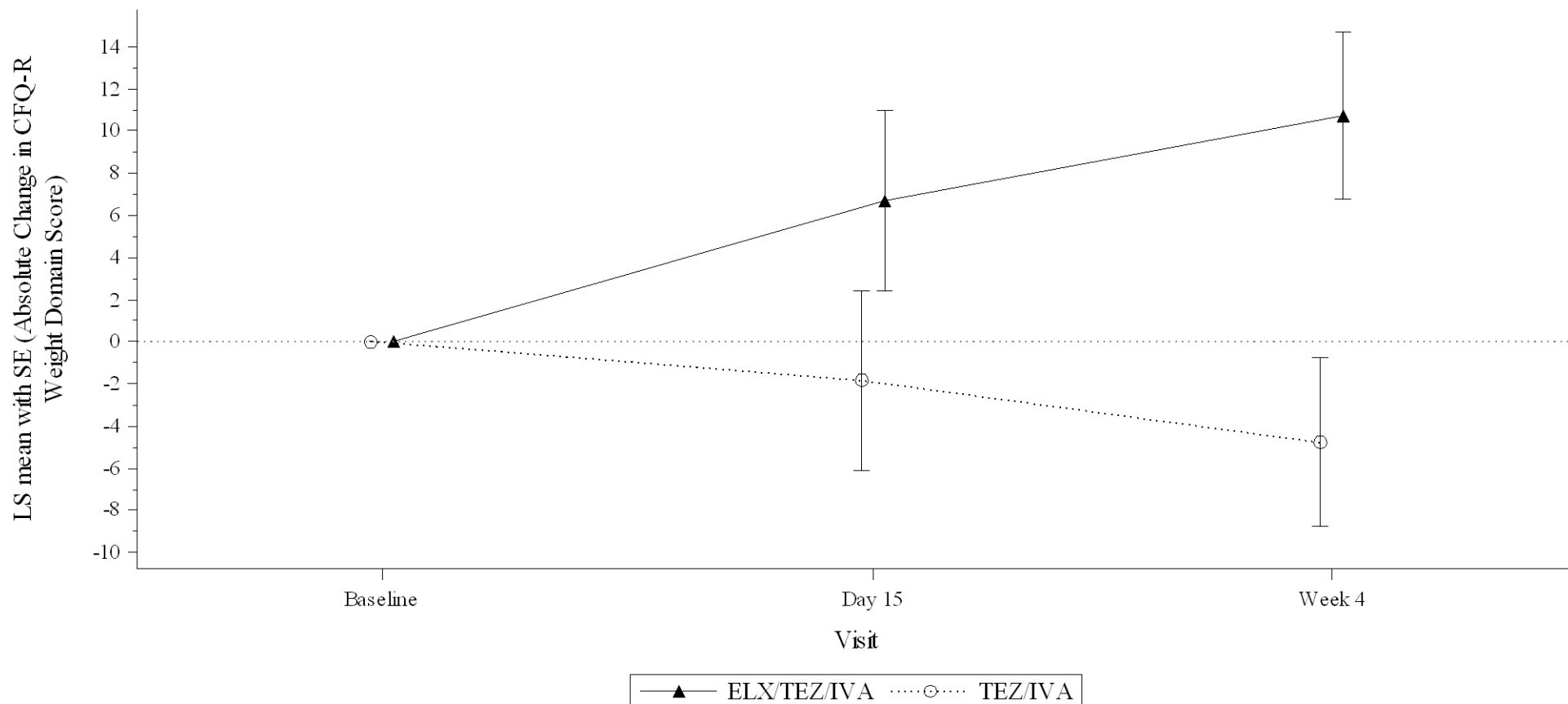
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

---

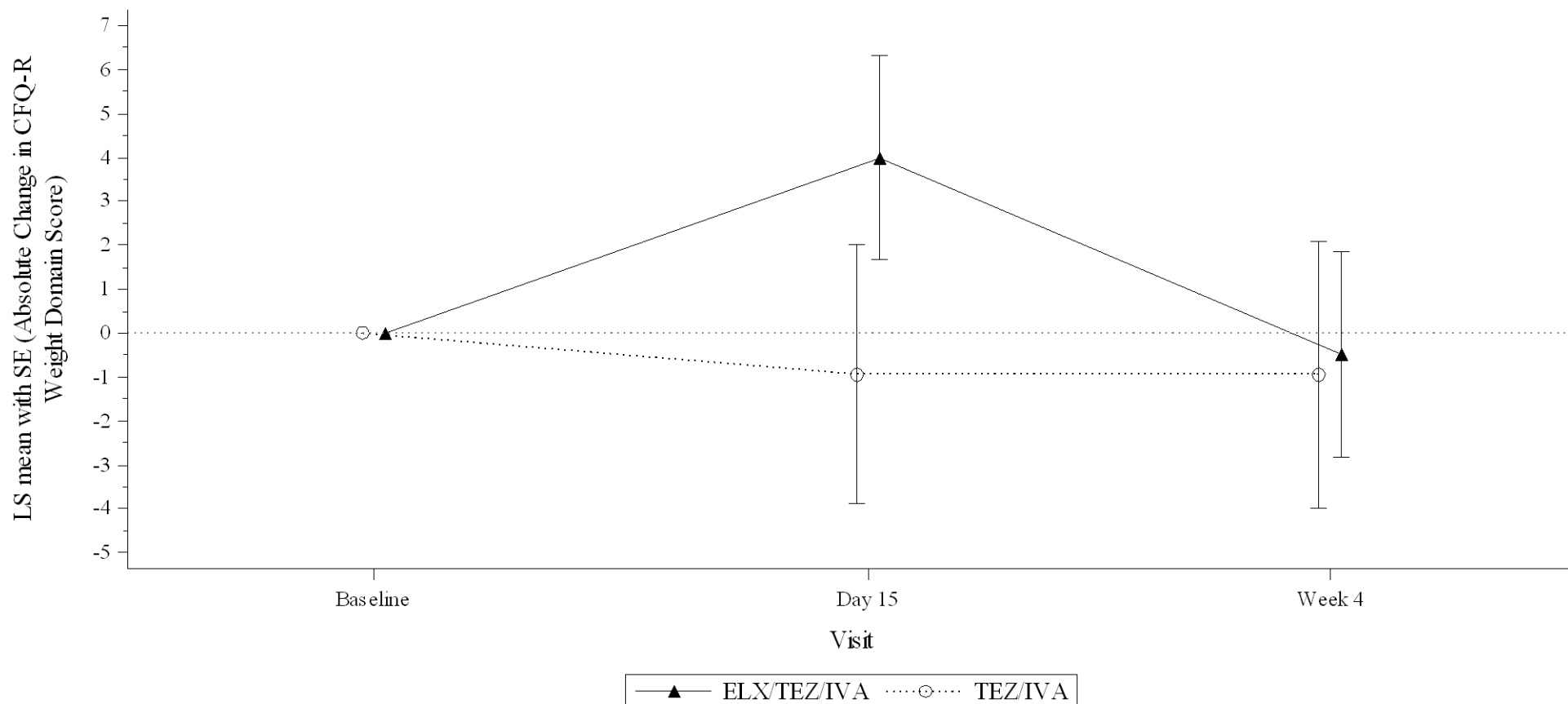
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Age at Screening < 18 years

---

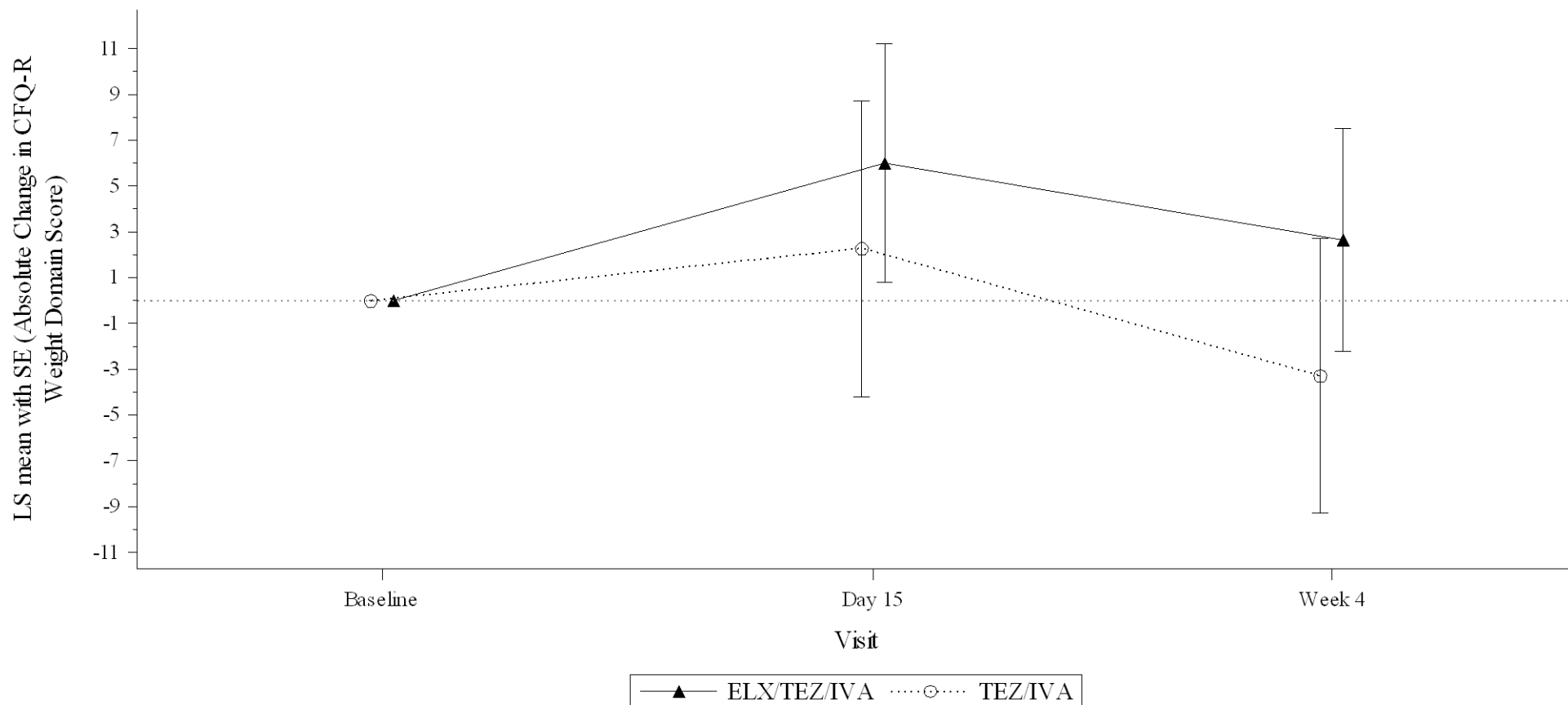
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Age at Screening  $\geq 18$  years

---

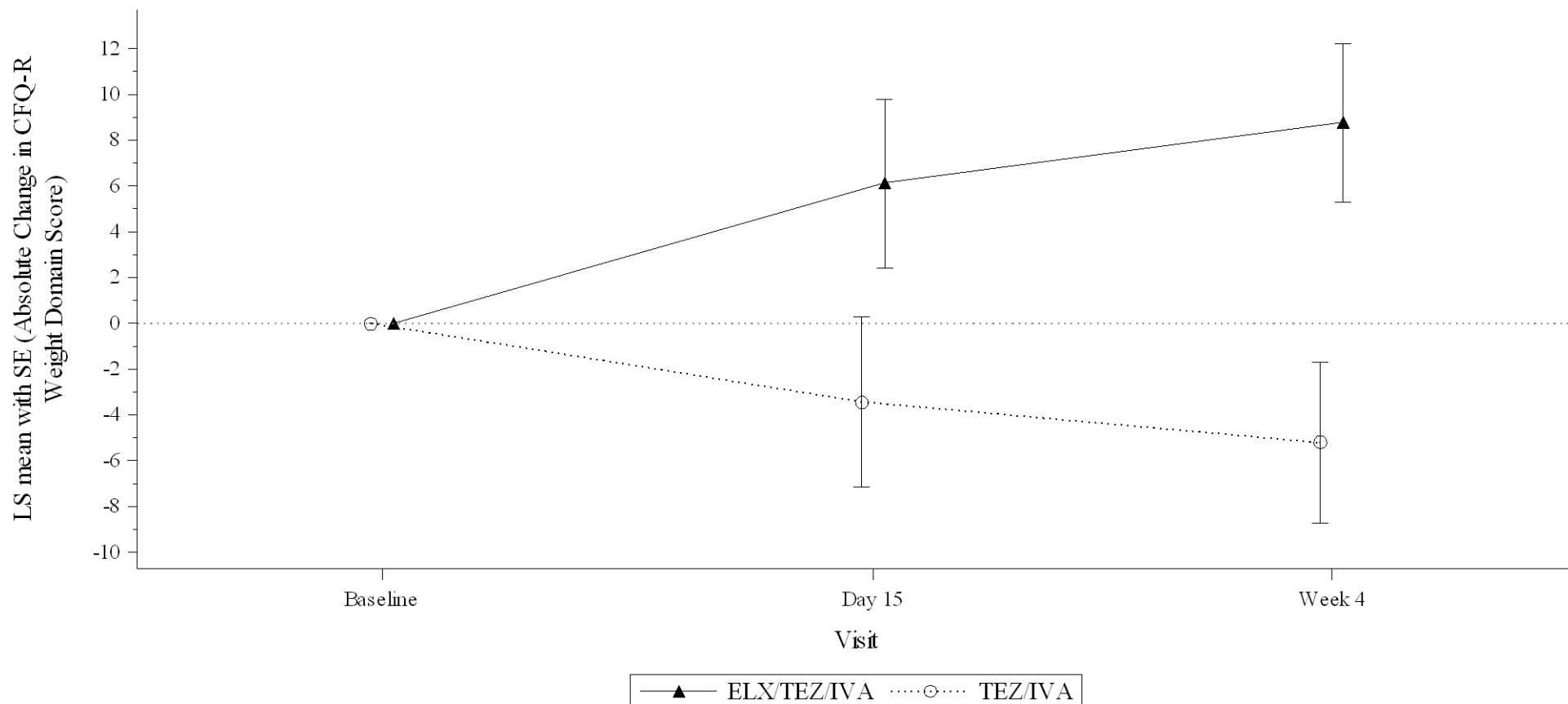
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs  $\geq 18$  years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Sex = Male

---

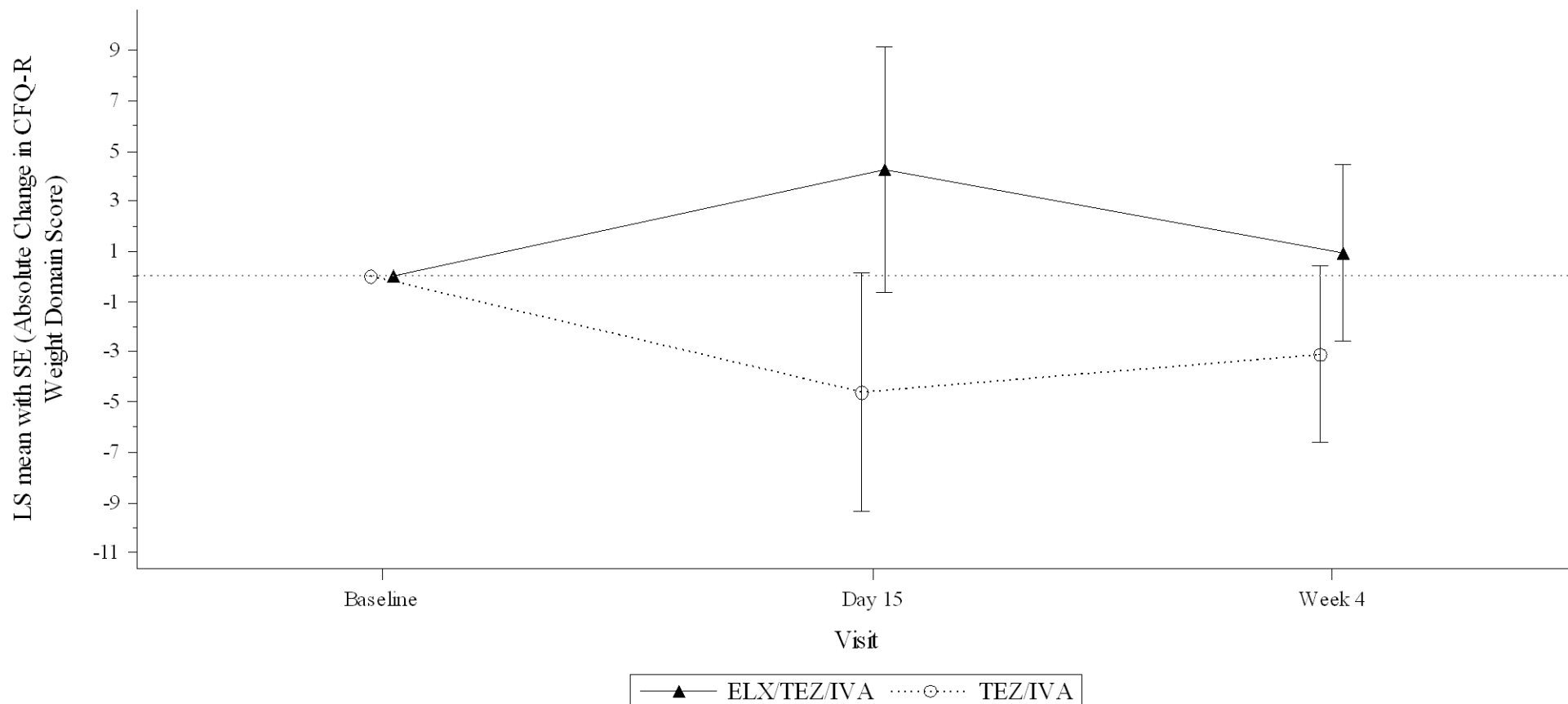
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Sex = Female

---

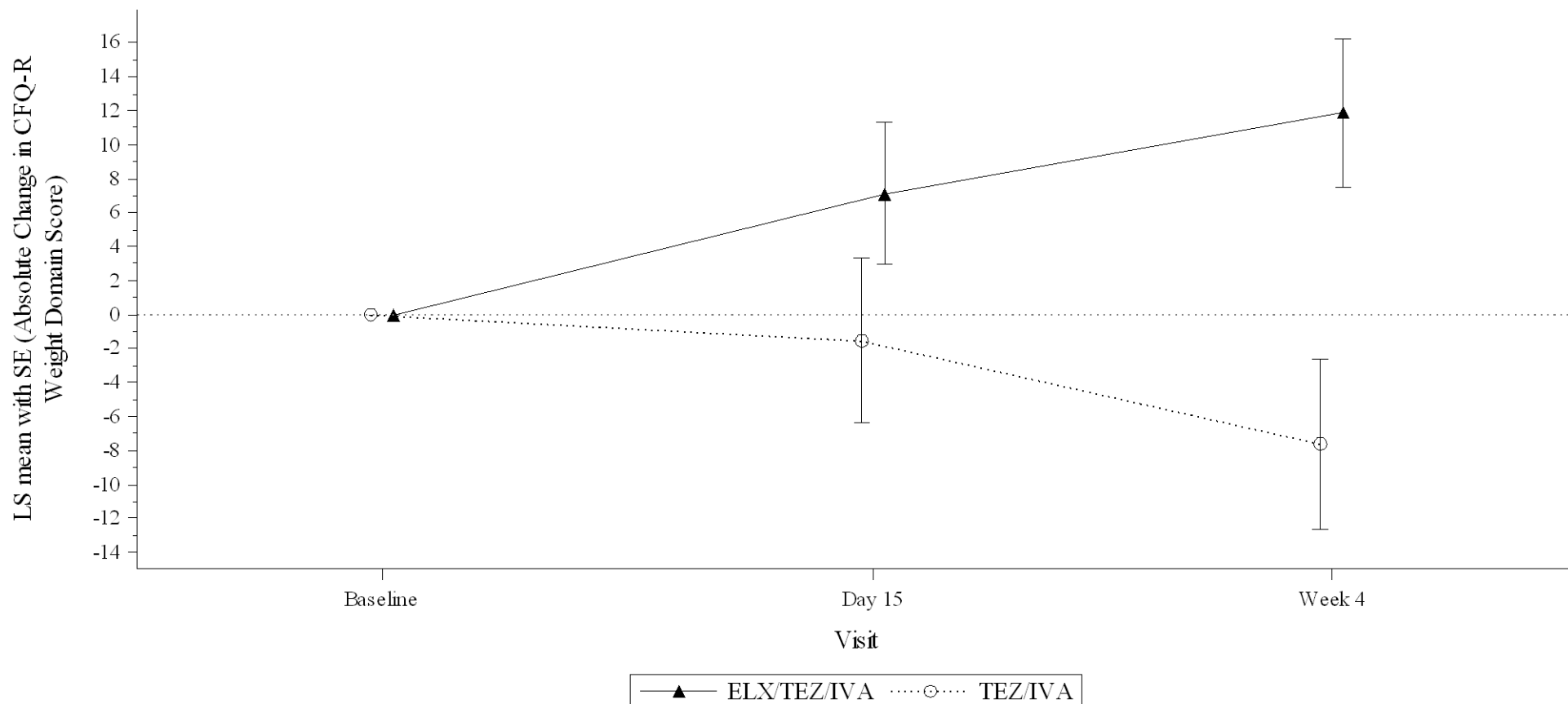
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Region = North America

---

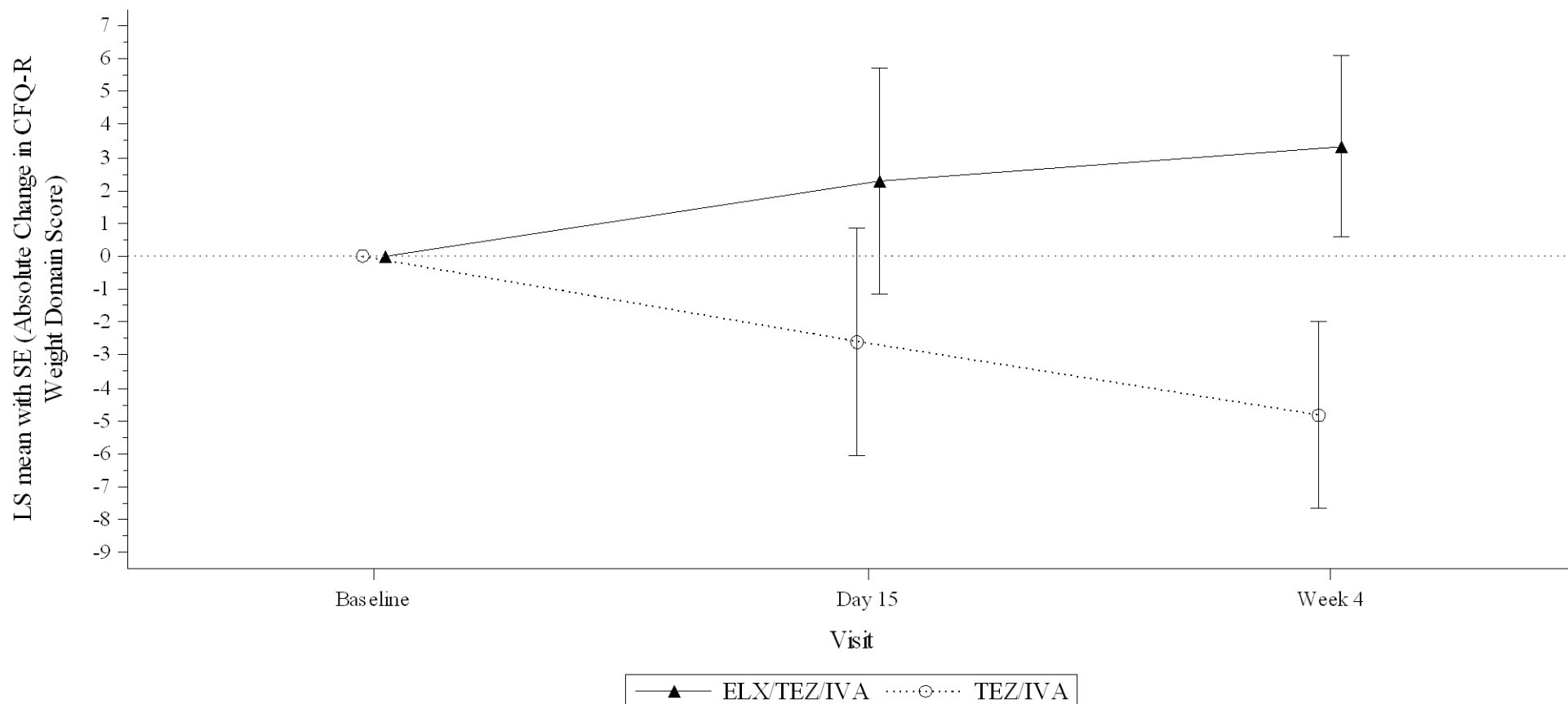
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51

Figure 2.2.10.3  
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 4 by Subgroups  
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version  
Full Analysis Set  
Domain: Weight  
Region = Europe

---

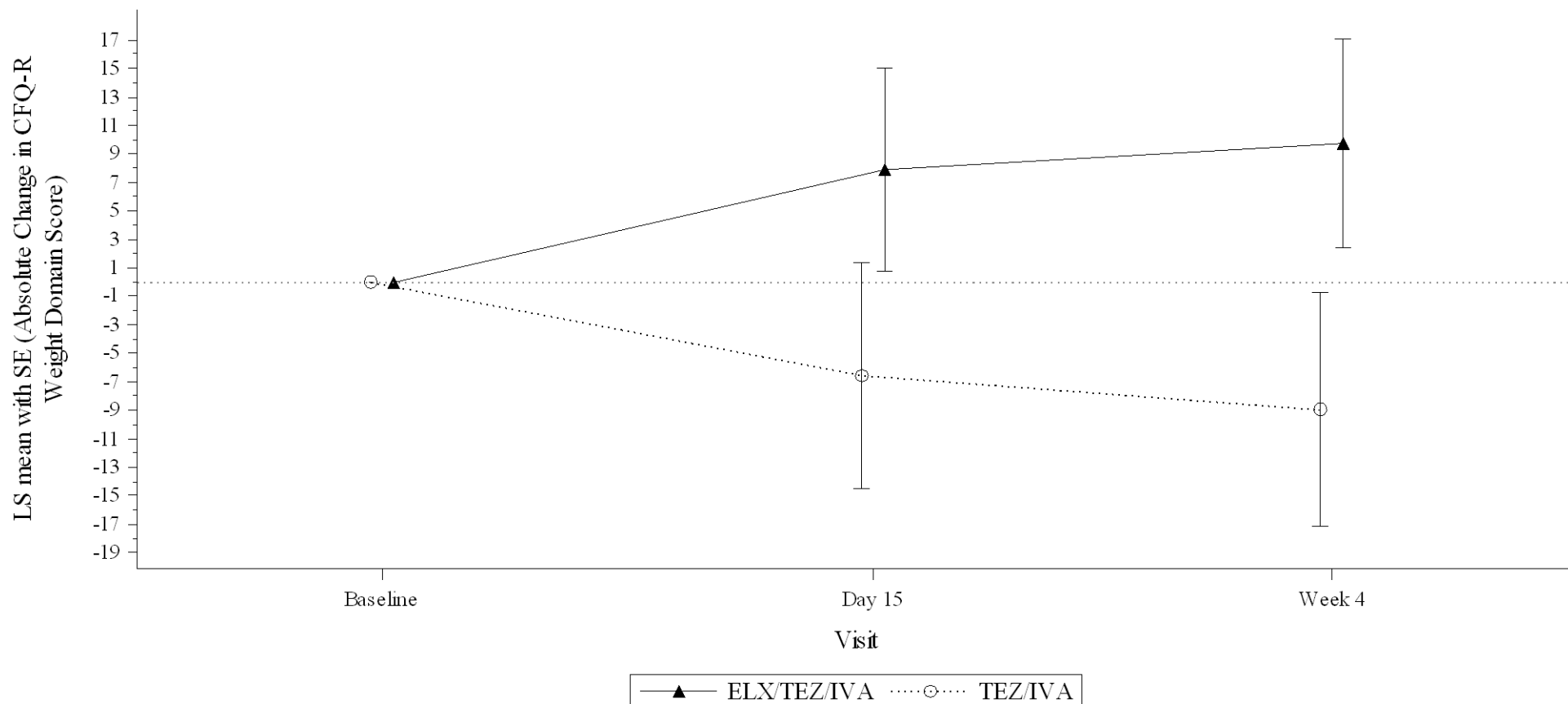
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).

-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.

-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment\*visit as fixed effects and baseline ppFEV<sub>1</sub> and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-wk4-sub.sas

Creation: 05MAR2020 0:51



Table 3.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term                     | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%)      |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                                  | 33 (63.46)                 | 32 (58.18)                          |
| Relative Risk (RR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [1]   |                            | 0.9168 (0.6761, 1.2432)<br>0.5761   |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [2]      |                            | 0.8011 (0.3679, 1.7444)<br>0.5764   |
| Risk Difference (RD) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [3] |                            | -0.0528 (-0.2375, 0.1319)<br>0.5754 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders          | 12 (23.08)                 | 16 (29.09)                          |
| Relative Risk (RR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [1]   |                            | 1.2606 (0.6612, 2.4036)<br>0.4818   |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [2]      |                            | 1.3675 (0.5736, 3.2601)<br>0.4801   |
| Risk Difference (RD) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [3] |                            | 0.0601 (-0.1058, 0.2260)<br>0.4774  |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Cough                                | 4 (7.69)                   | 8 (14.55)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 1.8909 (0.6055, 5.9052)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.2729                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 2.0426 (0.5760, 7.2429)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.2688                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | 0.0685 (-0.0495, 0.1865)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.2550                         |
| Infections and infestations          | 13 (25.00)                 | 12 (21.82)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.8727 (0.4391, 1.7347)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.6977                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.8372 (0.3416, 2.0517)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.6976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0318 (-0.1923, 0.1287)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.6976                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term                | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis | 6 (11.54)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                         |                            | 0.1576 (0.0196, 1.2648)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                             |                            | 0.0821                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                            |                            | 0.1420 (0.0165, 1.2228)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                             |                            | 0.0756                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                       |                            | -0.0972 (-0.1909, -0.0035)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                             |                            | 0.0421                         |
| Gastrointestinal disorders                          | 11 (21.15)                 | 8 (14.55)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                         |                            | 0.6876 (0.3004, 1.5738)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                             |                            | 0.3753                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                            |                            | 0.6344 (0.2328, 1.7287)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                             |                            | 0.3736                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                       |                            | -0.0661 (-0.2110, 0.0788)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                             |                            | 0.3715                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nervous system disorders             | 5 (9.62)                   | 5 (9.09)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.9455 (0.2905, 3.0775)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.9258                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.9400 (0.2557, 3.4560)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.9258                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0052 (-0.1157, 0.1052)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.9258                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%)      |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                                  | 33 (63.46)                 | 32 (58.18)                          |
| Relative Risk (RR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [1]   |                            | 0.9168 (0.6761, 1.2432)<br>0.5761   |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [2]      |                            | 0.8011 (0.3679, 1.7444)<br>0.5764   |
| Risk Difference (RD) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [3] |                            | -0.0528 (-0.2375, 0.1319)<br>0.5754 |
| Grade 1                                                  | 21 (40.38)                 | 23 (41.82)                          |
| Relative Risk (RR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [1]   |                            | 1.0355 (0.6575, 1.6307)<br>0.8803   |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [2]      |                            | 1.0610 (0.4909, 2.2930)<br>0.8803   |
| Risk Difference (RD) (95% CI)<br>P-value vs. TEZ/IVA [3] |                            | 0.0143 (-0.1722, 0.2008)<br>0.8802  |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 2                                                  | 11 (21.15)                 | 9 (16.36)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.7736 (0.3493, 1.7133)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.5268                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.7292 (0.2747, 1.9360)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.5262                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0479 (-0.1958, 0.1000)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.5256                         |
| Grade 3                                                  | 1 (1.92)                   | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0192 (-0.0566, 0.0181)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.3126                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders          | 12 (23.08)                 | 16 (29.09)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 1.2606 (0.6612, 2.4036)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.4818                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 1.3675 (0.5736, 3.2601)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.4801                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0601 (-0.1058, 0.2260)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.4774                         |

- MedDRA version 21.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 1                                                  | 10 (19.23)                 | 9 (16.36)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.8509 (0.3759, 1.9259)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.6985                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.8217 (0.3044, 2.2180)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.6984                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0287 (-0.1737, 0.1164)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.6984                         |
| Grade 2                                                  | 2 (3.85)                   | 7 (12.73)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 3.3091 (0.7201, 15.2066)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.1241                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 3.6458 (0.7211, 18.4339)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.1177                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0888 (-0.0136, 0.1912)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.0892                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Cough                                                    | 4 (7.69)                   | 8 (14.55)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 1.8909 (0.6055, 5.9052)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.2729                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 2.0426 (0.5760, 7.2429)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.2688                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0685 (-0.0495, 0.1865)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.2550                         |
| Grade 1                                                  | 3 (5.77)                   | 5 (9.09)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 1.5758 (0.3963, 6.2650)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.5185                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 1.6333 (0.3701, 7.2081)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.5172                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0332 (-0.0657, 0.1322)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.5105                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 2                                                  | 1 (1.92)                   | 3 (5.45)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 2.8364 (0.3046, 26.4093)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.3598                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 2.9423 (0.2962, 29.2269)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.3569                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0353 (-0.0354, 0.1060)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.3274                         |
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Infections and infestations                              | 13 (25.00)                 | 12 (21.82)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.8727 (0.4391, 1.7347)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.6977                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.8372 (0.3416, 2.0517)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.6976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0318 (-0.1923, 0.1287)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.6976                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 1                                                  | 6 (11.54)                  | 11 (20.00)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 1.7333 (0.6910, 4.3479)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.2411                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 1.9167 (0.6527, 5.6280)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.2365                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0846 (-0.0522, 0.2214)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.2254                         |
| Grade 2                                                  | 7 (13.46)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.1351 (0.0172, 1.0605)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.0569                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.1190 (0.0141, 1.0041)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.0504                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.1164 (-0.2157, -0.0172)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.0215                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis      | 6 (11.54)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.1576 (0.0196, 1.2648)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.0821                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.1420 (0.0165, 1.2228)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.0756                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0972 (-0.1909, -0.0035)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.0421                         |
| Grade 1                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 2                                                  | 6 (11.54)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.1576 (0.0196, 1.2648)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.0821                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.1420 (0.0165, 1.2228)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.0756                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0972 (-0.1909, -0.0035)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.0421                         |
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Gastrointestinal disorders                               | 11 (21.15)                 | 8 (14.55)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.6876 (0.3004, 1.5738)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.3753                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.6344 (0.2328, 1.7287)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.3736                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0661 (-0.2110, 0.0788)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.3715                         |

- MedDRA version 21.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 1                                                  | 10 (19.23)                 | 7 (12.73)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.6618 (0.2722, 1.6090)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.3625                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.6125 (0.2141, 1.7519)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.3606                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0650 (-0.2037, 0.0736)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.3580                         |
| Grade 2                                                  | 1 (1.92)                   | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.9455 (0.0607, 14.7268)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.9681                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.9444 (0.0575, 15.5016)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.9681                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0010 (-0.0524, 0.0503)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.9681                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nervous system disorders                                 | 5 (9.62)                   | 5 (9.09)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.9455 (0.2905, 3.0775)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.9258                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.9400 (0.2557, 3.4560)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.9258                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0052 (-0.1157, 0.1052)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.9258                         |
| Grade 1                                                  | 4 (7.69)                   | 3 (5.45)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 0.7091 (0.1666, 3.0173)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.6417                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 0.6923 (0.1473, 3.2536)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.6414                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | -0.0224 (-0.1164, 0.0717)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.6410                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.  
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 2                                                  | 1 (1.92)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | 1.8909 (0.1767, 20.2345)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | 0.5984                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | 1.9245 (0.1693, 21.8834)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | 0.5976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0171 (-0.0448, 0.0791)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | 0.5879                         |
| Grade 3                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
- Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
- [1] Relative risk from 2x2 table.
- [2] Odds ratio from 2x2 table.
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.1.1  
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Maximum Severity | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Grade 4                                                  | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                              |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                  |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                 |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                  |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                            |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                  |                            | -                              |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 10% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any Grade 3/4 TEAEs    | 1 (1.92)                   | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0192 (-0.0566, 0.0181)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.3126                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.3  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any serious TEAEs      | 1 (1.92)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 1.8909 (0.1767, 20.2345)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.5984                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 1.9245 (0.1693, 21.8834)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.5976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | 0.0171 (-0.0448, 0.0791)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.5879                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - SOC and PTs are reported only if corresponding events are either 1) occurring in at least 5% of patients in any treatment group; OR 2) occurring in at least 10 patients in the total study population and also occurring in at least 1% of patients in any treatment group.
  - Table is sorted in descending order of frequency of the IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.1.4  
Summary of TEAEs, Grade 3/4 TEAEs and Serious TEAEs  
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
Safety Set

|                                   | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs           | 32 (61.54)                 | 31 (56.36)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)       |                            | 0.9159 (0.6673, 1.2571)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]           |                            | 0.5866                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)          |                            | 0.8073 (0.3730, 1.7472)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]           |                            | 0.5868                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)     |                            | -0.0517 (-0.2379, 0.1344)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]           |                            | 0.5859                         |
| Subjects with any Grade 3/4 TEAEs | 1 (1.92)                   | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)       |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]           |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)          |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]           |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)     |                            | -0.0192 (-0.0566, 0.0181)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]           |                            | 0.3126                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.4  
Summary of TEAEs, Grade 3/4 TEAEs and Serious TEAEs  
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)  
Safety Set

|                                 | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any serious TEAEs | 0                          | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)     |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]         |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)        |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]         |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)   |                            | 0.0182 (-0.0171, 0.0535)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]         |                            | 0.3129                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-g34-ser.sas

Table 3.1.5  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                                                   | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events | 1 (1.92)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                                       |                            | 1.8909 (0.1767, 20.2345)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                           |                            | 0.5984                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                          |                            | 1.9245 (0.1693, 21.8834)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                           |                            | 0.5976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                                     |                            | 0.0171 (-0.0448, 0.0791)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                           |                            | 0.5879                         |
| Subjects with non-severe events (Grade 1/2)                       | 1 (1.92)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                                       |                            | 1.8909 (0.1767, 20.2345)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                           |                            | 0.5984                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                          |                            | 1.9245 (0.1693, 21.8834)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                           |                            | 0.5976                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                                     |                            | 0.0171 (-0.0448, 0.0791)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                           |                            | 0.5879                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.5  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                         | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with severe events (Grade 3/4) | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | -                              |
| Subjects with serious events            | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | -                              |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.6  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                                  | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|--------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any Treatment-emergent Rash Events | 2 (3.85)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                      |                            | 0.9455 (0.1382, 6.4680)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                          |                            | 0.9544                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                         |                            | 0.9434 (0.1280, 6.9547)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                          |                            | 0.9544                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                    |                            | -0.0021 (-0.0741, 0.0699)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                          |                            | 0.9544                         |
| Subjects with non-severe events (Grade 1/2)      | 2 (3.85)                   | 2 (3.64)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                      |                            | 0.9455 (0.1382, 6.4680)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                          |                            | 0.9544                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                         |                            | 0.9434 (0.1280, 6.9547)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                          |                            | 0.9544                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                    |                            | -0.0021 (-0.0741, 0.0699)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                          |                            | 0.9544                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.6  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                         | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with severe events (Grade 3/4) | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | -                              |
| Subjects with serious events            | 0                          | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | 0.0182 (-0.0171, 0.0535)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | 0.3129                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.7  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                                                              | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation events | 6 (11.54)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                                                  |                            | 0.1576 (0.0196, 1.2648)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                                      |                            | 0.0821                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                                     |                            | 0.1420 (0.0165, 1.2228)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                                      |                            | 0.0756                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                                                |                            | -0.0972 (-0.1909, -0.0035)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                                      |                            | 0.0421                         |
| Subjects with non-severe events (Grade 1/2)                                  | 6 (11.54)                  | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)                                                  |                            | 0.1576 (0.0196, 1.2648)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                                                      |                            | 0.0821                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                                                     |                            | 0.1420 (0.0165, 1.2228)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                                                      |                            | 0.0756                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)                                                |                            | -0.0972 (-0.1909, -0.0035)     |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                                                      |                            | 0.0421                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.1.7  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events - Total and by Severity  
Safety Set

|                                         | TEZ/IVA<br>N = 52<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 55<br>n (%) |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with severe events (Grade 3/4) | 0                          | 0                              |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | -                              |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | -                              |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | -                              |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | 0.0000 (-, -)                  |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | -                              |
| Subjects with serious events            | 1 (1.92)                   | 1 (1.82)                       |
| Relative Risk (RR) (95% CI)             |                            | 0.9455 (0.0607, 14.7268)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]                 |                            | 0.9681                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)                |                            | 0.9444 (0.0575, 15.5016)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]                 |                            | 0.9681                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)           |                            | -0.0010 (-0.0524, 0.0503)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]                 |                            | 0.9681                         |

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.2.1.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class<br>Preferred Term<br>Subgroup               | P-value for Interaction Based on Relative Risk |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Subjects with any TEAEs                                        |                                                |
| Percent predicted FEV <sub>1</sub> at Baseline (<70% vs. ≥70%) | 0.5092                                         |
| Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)                   | 0.7977                                         |
| Sex (Male vs. Female)                                          | 0.9166                                         |
| Region (North America vs. Europe)                              | 0.3752                                         |

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- N/C: model does not converge.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 24 (63.16)                 | 23 (62.16)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.9842 (0.6939, 1.3960)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.9290                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.9583 (0.3759, 2.4432)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.9290                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0100 (-0.2289, 0.2090)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.9290                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 9 (64.29)                  | 9 (50.00)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.7778 (0.4248, 1.4241)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.4154                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.5556 (0.1328, 2.3246)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.4209                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.1429 (-0.4840, 0.1982)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.4117                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 8 (57.14)                  | 9 (56.25)                      |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.9844 (0.5261, 1.8419)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.9607                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.9643 (0.2267, 4.1017)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.9607                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0089 (-0.3643, 0.3464)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.9607                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 25 (65.79)                 | 23 (58.97)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.8964 (0.6330, 1.2695)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.5379                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.7475 (0.2963, 1.8857)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.5376                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0682 (-0.2840, 0.1477)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.5360                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 24<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 15 (62.50)                 | 14 (58.33)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.9333 (0.5900, 1.4765)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.7681                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.8400 (0.2638, 2.6748)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.7680                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0417 (-0.3181, 0.2348)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.7677                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 28<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 18 (64.29)                 | 18 (58.06)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.9032 (0.6012, 1.3570)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.6241                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.7692 (0.2687, 2.2024)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.6249                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.0622 (-0.3106, 0.1861)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.6234                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 20 (60.61)                 | 21 (61.76)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 1.0191 (0.6958, 1.4926)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.9225                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 1.0500 (0.3930, 2.8057)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.9225                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | 0.0116 (-0.2218, 0.2450)       |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.9225                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.2.1.2  
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Subjects with any TEAEs              | 13 (68.42)                 | 11 (52.38)                     |
| Relative Risk (RR) (95% CI)          |                            | 0.7656 (0.4599, 1.2743)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [1]              |                            | 0.3041                         |
| Odds Ratio (OR) (95% CI)             |                            | 0.5077 (0.1395, 1.8479)        |
| P-value vs. TEZ/IVA [2]              |                            | 0.3038                         |
| Risk Difference (RD) (95% CI)        |                            | -0.1604 (-0.4593, 0.1385)      |
| P-value vs. TEZ/IVA [3]              |                            | 0.2928                         |

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class | P-value for Interaction Based on Relative Risk |
|--------------------|------------------------------------------------|
| Preferred Term     |                                                |
| Subgroup           |                                                |

No data met the criteria for this table.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.
  - P-values are reported at SOC/PT level only if 1)Respective analysis on the study level is done; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - N/C: model does not converge.

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

---

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 24<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - [1] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 28<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

---

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas



Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 33<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 34<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas

Table 3.2.2.2  
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-socpt-g34-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Serious TEAEs by SOC and PT  
Safety Set

| System Organ Class | P-value for Interaction Based on Relative Risk |
|--------------------|------------------------------------------------|
| Preferred Term     |                                                |
| Subgroup           |                                                |

No data met the criteria for this table.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used and indicated by '\*'.
  - P-values are reported at SOC/PT level only if 1)Respective analysis on the study level is done; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
  - N/C: model does not converge.

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 37<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 18<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 14<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 16<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 38<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 39<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 24<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 24<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas



Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 28<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 31<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

| System Organ Class | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--------------------|---------|-------------|
| Preferred Term     | N = 33  | N = 34      |
|                    | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.3.2  
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEZ/IVA<br>N = 19<br>n (%) | IVA/TEZ/ELX<br>N = 21<br>n (%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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; 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 IVA/TEZ/ELX column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.  
- [1] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.  
Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-ser-5pct-sub.sas

Table 3.2.5.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events  
Safety Set

---

P-value for Interaction Based on Relative Risk

---

No data met the criteria for this table.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used 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.

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 37      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 18      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 16      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 39      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas



Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 24  | N = 24      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 28  | N = 31      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 33  | N = 34      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.5.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 19  | N = 21      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teaesie-et-sub.sas

Table 3.2.6.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Rash Events  
Safety Set

---

P-value for Interaction Based on Relative Risk

---

No data met the criteria for this table.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used 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.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 37      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 18      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 16      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.



Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 39      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 24  | N = 24      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 28  | N = 31      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 33  | N = 34      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.6.2  
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 19  | N = 21      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- 
- MedDRA version 21.1.
  - A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
  - Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.
  - [2] Odds ratio from 2x2 table.
  - [3] Risk difference estimate from 2x2 table.
  - '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Table 3.2.7.1  
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events  
Safety Set

---

P-value for Interaction Based on Relative Risk

---

No data met the criteria for this table.

---

- MedDRA version 21.1.  
- 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 Model for Outcome = treatment, subgroup (one factor at a time), treatment\*subgroup; Distribution: binomial, link: log. If the log-binomial model does not converge, modified Poisson regression model with log link is used 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.

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline <70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 37      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Percent predicted FEV<sub>1</sub> at Baseline ≥70%

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 18      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas



Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening < 18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 14  | N = 16      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Age at Screening  $\geq$  18 years

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 38  | N = 39      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Male

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 24  | N = 24      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Sex = Female

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 28  | N = 31      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = North America

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 33  | N = 34      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas

Table 3.2.7.2  
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor  
Safety Set  
Region = Europe

|  | TEZ/IVA | IVA/TEZ/ELX |
|--|---------|-------------|
|  | N = 19  | N = 21      |
|  | n (%)   | n (%)       |

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

---

- MedDRA version 21.1.  
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.  
- Subgroup Analysis will be performed 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] Relative risk from 2x2 table.  
- [2] Odds ratio from 2x2 table.  
- [3] Risk difference estimate from 2x2 table.  
- '-' indicates that point estimate, CI or p-value is not estimable.

Program: VX445\103\Germandossier\prod\tables\t-ae-teae-pex-sub.sas