Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **6**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **16**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 44
4.2.1 Fragestellung 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 48
4.2.3 Informationsbeschaffung 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 57
4.2.5.3 Meta-Analysen 64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 87
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT 89

4.3.1.3.2 Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT ... 96
4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 – RCT ... 100
4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – RCT ... 104
4.3.1.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen – RCT ... 108
4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 112
4.3.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 116
4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 121
4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT ... 126
4.3.1.3.10 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse – RCT ... 131
4.3.1.3.11 Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT ... 137
4.3.1.3.12 Mortalität bis Woche 24 – RCT ... 154
4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ... 156
4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT – RCT ... 158
4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – RCT ... 166
4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT ... 168
4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ... 171
4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte – RCT ... 173
4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag– RCT ... 176
4.3.1.3.20 Subgruppenanalysen – RCT ... 179
4.3.1.3.20.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT ... 191
4.3.1.3.20.2 Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT ... 192
4.3.1.3.20.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 – RCT ... 193
4.3.1.3.20.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – RCT ... 194

4.3.1.3.20.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen – RCT 195
4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT 199
4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT 199
4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT 199
4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT 199
4.3.1.3.20.10 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse – RCT 200
4.3.1.3.20.11 Subgruppenanalysen: Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT 205
4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 24 – RCT 236
4.3.1.3.20.13 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT .. 237
4.3.1.3.20.14 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT – RCT 238
4.3.1.3.20.15 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – RCT 242
4.3.1.3.20.16 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – RCT 242
4.3.1.3.20.17 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT 242
4.3.1.3.20.18 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte – RCT 242
4.3.1.3.20.19 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag – RCT 242
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 243
4.3.2 Weitere Unterlagen 244
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 244
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 244
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 244
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 245
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 245

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 247
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 247
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 248
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 248
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 248
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 249
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 249
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 250
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 251
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 252
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 252
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 252
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen 253
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 253
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen..... 253
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 254
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 259
4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX17-445-105 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen 260
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 272
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 272
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 273
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 273
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 274
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 293
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 294
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 294
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 294
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 294
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 294
4.6 Referenzliste..... 299
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 303
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 307
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 310
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 312

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 318
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 344
Anhang 4-G : Zusatzanalysen der Studie VX17-445-102 363

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion 24
Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt 26
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 43
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion 49
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-13: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 84
Tabelle 4-14: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set 85
Tabelle 4-15: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Safety Set 85
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen 92
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 94

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen 97

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 99

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24..... 100

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 102

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 104

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 106

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen 108

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 110

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 112

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 114

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 116

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 117

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 121

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 122

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 126

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 127

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse 132

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 134

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 136

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen 137

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 139

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 24 154

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 155

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 156

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 157

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 158

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 160

Tabelle 4-61: Überblick über die relativen Häufigkeiten der unter IVA/TEZ/ELX aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den SOC- bzw. PT-Kategorien, für die statistisch signifikant höhere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo auftraten 164

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 166

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 167

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 168

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 169

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten 171

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 172

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte 173

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 174

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag ... 176

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 177

Tabelle 4 -77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 182

Tabelle 4 -78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Studienendpunkt 185

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX17-445-102 und für die Effektmodifikatoren Baseline FEV_1%, Alter, Geschlecht und Region 186

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den primären Studienendpunkt für Studie VX17-445-102 und für die übrigen a priori geplanten Effektmodifikatoren 189

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 192

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 196

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT 197

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atemwegssystem“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 201

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT. 206

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 209

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Vitalität“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT 212

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Essstörungen“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT 215

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Therapiebelastung“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 218

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT 221

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Gewichtsprobleme“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT 224

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Gewichtsprobleme“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT 227

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ über 24 Wochen; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT 230

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT 238

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse des Preferred Term „Alanine aminotransferase increased“; Subgruppen: Region – aus RCT 239

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse der SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“; Subgruppen: Region – aus RCT 240

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse der SOC „Injury, poisoning and procedural complications“; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT 241

Tabelle 4-98: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens 243

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 245

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 245

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 246

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 246

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 246

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 249

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 249

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 249

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 250

Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-109: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-110: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-111: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 259

Tabelle 4-113: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX17-445-105 – weitere Untersuchungen 261

Tabelle 4-114: Ergebnisse für relevante Wirksamkeits-Endpunkte der Studie VX17-445-105 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX17-445-102 268

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX17-445-105 – Interimsanalyse 2 für das Open Label Safety Set (OLS) 271

Tabelle 4-116: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens 272

Tabelle 4-117: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt 275

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 293

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-102 319

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-105 333

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-102 345

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-105 351

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 119

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 124

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen 129

Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf 135

Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf 142

Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf 143

Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf 144

Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf 145

Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf 146

Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf 147

Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf 148

Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf 149

Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf 150

Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf 151

Abbildung 16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf 152

Abbildung 17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre 202

Abbildung 18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre 203

Abbildung 19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70% 207

Abbildung 20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% ≥ 70% 208

Abbildung 21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre 210

Abbildung 22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre 211

Abbildung 23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70% 213

Abbildung 24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: FEV_1% ≥ 70% 214

Abbildung 25: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70% 216

Abbildung 26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% ≥ 70% 217

Abbildung 27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre 219

Abbildung 28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre 220

Abbildung 29: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70% 222

Abbildung 30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% ≥ 70% 223

Abbildung 31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70% 225

Abbildung 32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% ≥ 70% 226

Abbildung 33: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre 228

Abbildung 34: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre 229

Abbildung 35: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich 231

Abbildung 36: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich 232
Abbildung 37: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre 296
Abbildung 38: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1% 297
Abbildung 39: Flow-Chart der Studie VX17-445-102 332
Abbildung 40: Flow-Chart der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105 343

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWG	Anwendungsgebiet
ALP	Alkalin-Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Serum-Aspartat-Aminotransferase
BMI	*Body Mass Index*
BSC	*Best Supportive Care*
CF	Zystische Fibose (*cystic fibrosis*)
CFQ-R	*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*
CFRT	*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committee*
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELX	Elexacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Triple-Kombination)
EMA	*European Medicines Agency*
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HR	*Hazard Ratio*
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
ITT	*Intention to treat*
IVA	Ivacaftor
IWRS	*Interactive Web Response System*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MF	Minimalfunktion *(minimal function)*
MMRM	*Mixed-Effects Model for Repeated Measures*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*

OL-FAS	*Open Label Full Analysis Set*
PE	Pulmonale Exazerbation
PK	Pharmakokinetik
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
q12h	alle 12 Stunden
qd	einmal täglich
RCT	*Randomized Controlled Trial*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TEZ	Tezacaftor
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberhalb des Normalbereichs (*upper limit of normal*)
WHO	*World Health Organization*
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen von Ivacaftor in freier Kombination mit der Tripel-Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 A des Nutzendossiers.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Ivacaftor - in der freien Kombination mit dem Kombinationsarzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Ein separates Nutzenbewertungsverfahren für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in diesem Anwendungsgebiet A beginnt zeitgleich mit diesem Verfahren.

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 A zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet, da dies der Bezeichnung in den klinischen Studienberichten entspricht. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist für die Kombinationsbehandlung IVA/TEZ/ELX überwiegend eine andere Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe zu finden, nämlich ELX/TEZ/IVA. Damit ist jedoch inhaltlich keine Änderung verbunden; es handelt sich lediglich um eine Änderung der Nomenklatur.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX) zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Sowohl bei Ivacaftor als auch bei der Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drug designation*) (1, 2).

Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Da Ivacaftor für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (3), entfallen für Ivacaftor die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (3). Mehrere Nutzenbewertungen zu den zu den maßgeblichen Zeitpunkten

bestehenden Indikationen für Ivacaftor wurden bereits durch G-BA Beschlüsse per 20.02.2020 und 04.06.2020 abgeschlossen.

Ivacaftor 150 mg Tabletten (im Rahmen der Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX) sind zugelassen 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 die heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen (4). Die Nutzenbewertung für IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) umfasst somit zwei Teilindikationen, die in den Modulen 4 A und 4 B bearbeitet werden. Im diesem hier vorliegenden **Modul 4 A** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation (MF-Mutation) auf dem zweiten Allel haben, dargestellt und bewertet. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (BSC) geführt (5). In **Modul 4 B** werden Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, dargestellt und bewertet.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) entspricht der in der Zulassung definierten:

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX zur Behandlung von 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 (4).

Im vorliegenden Modul 4 A wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation (MF-Mutation) auf dem zweiten Allel haben.

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 die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung

erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) + BSC“ mit „Placebo + BSC“. Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedesmal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen.

Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung und in Anlehnung an die Darstellung in den relevanten Studienberichten wird die das hier zu bewertende Arzneimittel IVA (zuzüglich der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX) – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „Placebo“ bzw. PLA.

Endpunkte

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen
- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalyse über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen:
    - Gewichtsprobleme
    - Gastrointestinale Symptome

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen:
  - körperliches Wohlbefinden
  - Rollenfunktion
  - Vitalität
  - Gefühlslage
  - soziale Einschränkungen
  - Körperbild
  - Essstörungen
  - Therapiebelastung
  - subjektive Gesundheitseinschätzung

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag

Studientypen

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

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX17-445-102). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor (zuzüglich

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*best supportive care*, BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung 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 (zuzüglich 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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder 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	Best Supportive Care	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglich-keit 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 24 Wochen	6	kürzer als 24 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 patientenrele-vanten 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 (VX17-445-102). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

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.

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 in der CF vom G-BA anerkanntes Messinstrument (6-13).

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 VX17-445-102 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** **Adjustierte mittlere Änderung** **oder Hedges' g** **oder RR** **oder HR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA (+IVA/TEZ/ELX) vs. Placebo**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 14,25 [12,73; 15,77], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen (Verbesserung um mind. 10 Prozentpunkte)	RR: 15,54 [7,92; 30,51], p<0,001 <18 Jahre RR: 5,80 [2,89; 11,63], p<0,001 ≥ 18 Jahre RR: 82,85 [11,70; 586,86], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - -
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24	Hedges' g: 1,09 [0,88; 1,30], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. Mittl. Änd: 0,30 [0,17; 0,43], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen	Hedges' g: -3,21 [-3,51; -2,91], p<0,001 < 18 Jahre Hedges'g: -3,56 [-4,15; -2,96], p<0,001 ≥ 18 Jahre Hedges'g: -3,02 [-3,37; -2,68], p<0,001 männlich Hedges'g: -3,01 [-3,41; -2,61], p<0,001 weiblich Hedges'g: -3,54 [-4,00; -3,09], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - - - -
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,41 [0,29; 0,59], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,22 [0,11; 0,44], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,341 [0,224 - 0,518], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,251 [0,109 - 0,575], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,192 [0,094 - 0,395], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen Absolute Veränderung		adj. Mittl. Änd.: 20,23 [17,50; 22,96], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	< 18 Jahre	adj. Mittl. Änd.: 15,63 [10,75; 20,51], p<0,001	-
	≥ 18 Jahre	adj. Mittl. Änd.: 22,08 [18,80; 25,37], p<0,001	-
Responderanalyse (Verbesserung um mind. 4 Punkte)		RR: 3,08 [2,41; 3,93], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,96 [0,75; 1,17], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,36], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,65 [0,30; 1,00], p<0,001	-
	< 18 Jahre	Hedges' g: 0,40 [0,03; 0,77], p=0,035	-
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 1,15 [0,90; 1,40], p<0,001	-
Rollenfunktion		Hedges' g: 0,62 [0,41; 0,83], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Vitalität		Hedges' g: 1,00 [0,78; 1,22], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,19 0,92; 1,47], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,55 [0,18; 0,92], p=0,004	-
Gefühlslage		Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,55], p=0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,53 [0,33; 0,73], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Körperbild		Hedges' g: 0,28 [0,09;0,48], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt

Essstörungen		Hedges' g: 0,42 [0,22;0,62], p<0,001	-
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,50 [0,26; 0,74], p<0,001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,20 [-0,14; 0,54], p=0,247	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,57 [0,37; 0,77], p<0,001	-
	< 18 Jahre	Hedges' g: 0,21 [-0,16; 0,58], p=0,261	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,73 [0,49; 0,97]. p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 1,17 [0,95; 1,39], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,29 [1,02; 1,56], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,89 [0,51; 1,28], p<0,001	-
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,56 [0,35; 0,77], p<0,001	-
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,64 [0,39; 0,90], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,32 [-0,05; 0,69], p=0,086	Zusatznutzen nicht belegt
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,01 [-0,46; 0,44], P=0,980	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,71 [0,47; 0,94], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,19 [-0,01; 0,38], p=0,060	Zusatznutzen nicht belegt
	männlich	Hedges' g: 0,40 [0,12; 0,67], p=0,005	-
	weiblich	Hedges' g: -0,01 [-0,30; 0,27], p=0,922	-
Mortalität bis Woche 24		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 1,00 [0,94; 1,05], p=0,858	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT[a]			
PT: Influenza		RR: 4,64 [1,36; 15,91], p=0,015	Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 0,77 [0,65; 0,92], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt

PT: Cough		RR: 0,44 [0,31; 0,63], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
PT:Rhinorrhoea		RR: 2,82 [1,13; 7,00], p=0,026	Hinweis auf geringeren Nutzen
PT: Haemoptysis		RR: 0,39 [0,20; 0,76], p=0,006	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 1,34 [1,01; 1,77], p=0,040	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Alanine Aminotransferase increased	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 2,84 [1,23; 6,57], p=0,015 RR: 1,50 [0,55; 4,08], p=0,427 RR: 10,87 [1,44; 82,27], p=0,021	- [b]
PT: Aspartate aminotransferase increased		RR: 4,73 [1,64; 13,65], p=0,004	- [b]
PT: Blood bilirubin increased		RR: 4,98 [1,10; 22,42], p=0,037	Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 1,58 [1,04; 2,41], p=0,034 RR: 0,85 [0,47; 1,54], p=0,592 RR: 3,18 [1,61; 6,30], p<0,001	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,009	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
PT: Fatigue		RR: 0,45 [0,21; 0,96], p=0,039	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	männlich weiblich	RR: 2,49 [1,12; 5,52], p=0,025 RR: 7,07 [1,65; 30,33], p=0,009 RR: 0,98 [0,33; 2,93], p=0,971	- Hinweis auf geringeren Nutzen Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Reproductive system and breast disorders		RR: 5,97 [1,35; 26,34], p=0,025	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24		RR: 2,10 [0,97; 4,53], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 1,24 [0,66; 2,33], p=0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten		NA	Zusatznutzen nicht belegt

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,74 [1,25; 6,00], p=0,012	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag	RR: 1,68 [0,87; 3,25], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt

[a] Der Übersichtlichkeit halber werden hier lediglich diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war.
[b] Da die ”erhöhten Transaminasenwerte” im Rahmen eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interese gesondert dargestellt und bewertet werden, erfolgt hier keine erneute Bewertung

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.

Im hier vorliegenden Modul 4 A sind das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV_1% zu Woche 24. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich FEV_1% liegen bei 14,25 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV_1) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines 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 für keine der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absoluten Verbesserung des FEV_1% 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_1% für den Schwellenwert von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten Effekt (relatives Risiko von 15,54) eine Überlegenheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus der zVT BSC. Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren lediglich ein Beleg auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die konkreten Ergebnisse sind in beiden Strata (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) statistisch signifikant und unterscheiden sich in ihrem Ausmaß dahingehend, dass sich der in der gesamten Studienpopulation sehr ausgeprägte Effekt zwischen den Strata unterscheidet. Durch die Dichotomisierung des Alters ist das Ergebnis insofern plausibel, dass die jüngeren Patienten aufgrund einer noch geringeren Vorschädigung die etwas geringere Verbesserung im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigen. Insgesamt kann dies als gleichgerichteter Effekt interpretiert werden, auch deshalb, da die Effektgröße bereits bei den Patienten < 18 Jahre einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt und diese Einschätzung damit für die Erwachsenen ohnehin nicht weiter gesteigert werden

kann. Dies berechtigt zur Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (damit über insgesamt 48 Wochen) stabil bleibt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV_1%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 und mittlere Veränderung des BMI z-Scores bei Patienten von 12 bis 20 Jahren

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 24. Außerdem wurde für Patienten bis zum 20. Lebensjahr separat der BMI z-Score ausgewertet, da in dieser Altersgruppe (12 bis 20 Jahre) der BMI z-Score eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand ist.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI liegen bei reichlich 1 kg/m² und sind statistisch signifikant. Für die Patienten von 12 bis 20 Jahren zeigt sich auch im BMI z-Score eine statistisch signifikante Erhöhung unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo, die zeigt, dass sich diese Patienten im Mittel von Untergewichtigkeit auf ein Normalgewicht entwickelt haben. Diese Effekte spiegeln sich auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten wider (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt jeweils für keine der vier für diese beiden Endpunkte geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI bzw. des BMI z-Scores bei den Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren begründet damit einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI bzw. BMI z-Score (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI bzw. BMI z-Score** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es ist für diese Gesamtschau zu beachten, dass die Subpopulation der Patienten von 12 bis 20 Jahren im dargestellten Gesamteffekt bezüglich des absoluten BMI mit enthalten ist. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo liegen bei -41,8 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration fällt in den diagnostischen Grenzbereich. Hedges‘ g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,21 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird ausschließlich unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als kausaler Therapie erreicht; unter Placebo ergibt sich über 24 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Patienten in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für zwei der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor: bezüglich des Alters und des Geschlechts. Es zeigt sich jedoch lediglich ein numerischer Unterschied des Behandlungseffektes zwischen den jeweiligen Strata, so dass bezüglich beider Faktoren von einer Gleichgerichtetheit des Effekts ausgegangen werden kann.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

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

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

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

Analysiert wurde im hier vorliegenden Modul 4 A die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen (d.h. unabhängig vom Schweregrad der Exazerbation) ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko betrug 0,41 und ist statistisch signifikant. Diese sehr deutliche Senkung des Exazerbationsrisikos von patientenrelevanten Ereignissen, die nicht per se in ihrer Gesamtheit schwerwiegende Ereignisse sind, rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass weniger als die Hälfte der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) eine pulmonale Exazerbation erlitten haben.

Mit einem HR von 0,34 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Drittel des Wertes unter Placebo (+ BSC) gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ca. 84 % der Patienten keinerlei pulmonale Exazerbation erlitten haben, während es unter Placebo nur ca. 63 % waren. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation, als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der

vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr noch einmal weiter gesenkt werden konnte (0,32 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen numerisch eine sogar gegenüber den Ergebnissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der RCT merklich verbesserte Ereignisrate/Jahr (0,27 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 aus Studie VX17-445-102) . 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.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, die mindestens eine pulmonale Exazerbation** erleiden und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, stellen extrem schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose besonders schwer beeinflussende Ereignisse dar, die darüber hinaus auch mit der größten Implikation für das Gesundheitssystem verknüpft sind. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet bisher stets geteilt (7, 11).

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,27 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Hospitalisierungsrisikos wegen einer pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass nur ca. ein Viertel der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten.

Mit einem HR von 0,25 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Viertel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 96 % der Patienten keinerlei Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation notwendig wurde, während es unter Placebo nur für ca. 87 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). 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 schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen, stellen schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose schwer beeinflussende Ereignisse dar. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet in der Vergangenheit geteilt (7, 11).

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,22 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Risikos für das Auftreten einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass die Anzahl der Patienten, die unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wegen einer pulmonalen Exazerbation mit i.v. Antibiotika behandelt werden mussten, im Vergleich zu Placebo weniger als ein Viertel betrug.

Mit einem HR von 0,19 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Fünftel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 95 % der Patienten keine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auftrat, während es unter Placebo nur für ca. 79 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie der zuvor dargestellte Effekt der Anzahl der Patienten mit einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation. Somit stützt es das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten lagen jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation vor. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt weitgehend gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der

Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). 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 schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 20 Punkte (bei einem Skalenumfang von 100 Punkten) 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 „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Alters. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet A zu interpretieren.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse des so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 3,08 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich des

Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet A ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) häufigeren Response so groß (76% der Patienten unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichen einen Response im Vergleich zu nur 26 % unter Placebo), 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 „Atmungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 48 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Für die Dimensionen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, und „subjektive Gesundheitseinschätzungen“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges‘ g so groß, dass eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „Rollenfunktion“ und „soziale Einschränkungen“ ist das Ausmaß für eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegeben. Für diese fünf Domänen teilweise aufgetretenen Beleg auf Effektmodifikation zeigten keinen qualitativen sondern jeweils nur numerische Unterschiede bei durchgehend vorliegender statistischer Signifikanz, so dass von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden kann und somit die Aussagen für das gesamte Anwendungsgebiet A zutreffen.

Für drei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Dies betrifft die Dimensionen „Essstörungen“, Therapiebelastung“ und

„Gewichtsprobleme“. Für diese drei 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Dimension „Essstörungen“ in der Gruppe der Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline von < 70 %, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Dimension „Therapiebelastung“ ergibt sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Gruppe der Patienten ≥ 18 Jahre, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

In der Dimension „Gewichtsprobleme“ ergaben sich im Detail statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in den Gruppen der Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline von < 70 % sowie in der Subgruppe der Patienten ≥ 18 Jahre, die jeweils in beiden genannten Subgruppen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen (bezüglich von acht der elf nicht-respiratorischen Domänen aufgetretenen) statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegt eine erhebliche **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die als **erheblicher Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

Mortalität

Es trat in der Studie VX17-445-102 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_1% 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stimmt mit der zVT vollkommen überein (RR = 1,00). Auch bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo. Bei den unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 ergibt sich eine numerisch höhere Rate an Patienten mit diesen Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Absolut gesehen sind jedoch nur ca. 9 % der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu 4,5 % unter Placebo davon betroffen und der Unterschied (relatives Risiko) ist nicht statistisch signifikant. Damit ist in der Gesamtschau hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit kein Zusatznutzen als belegt anzusehen.

In der lt. Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) ergeben sich hinsichtlich einzelner *System Organ Classes* (SOC's) und *Preferred Terms* (PT's) nach MedDRA Unterschiede zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo, die statistisch signifikant sind, wobei Effekte zugunsten und zuungunsten von IVA/TEZ/ELX auftreten.

Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens jedweder unerwünschter Ereignisse zugunsten Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegen für die SOC's „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“ und „*General disorders and administration site conditions*“ vor, sowie innerhalb dieser beiden SOC's für die PT's Husten, Bluthusten, und Müdigkeit/Abgeschlagenheit. Bezüglich der genannten Kategorien liegt jeweils statistische Signifikanz vor.

Unterschiede im Sinne von häufigeren unerwünschten Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo treten für die SOC's „*Gastrointestinal disorders*“, „*Skin and subcutaneous tissue disorders*“, „*Injury, poisoning and procedural complications*“ sowie „*Reproductive system and breast disorders*“ auf. Außerdem traten unerwünschte Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) statistisch signifikant für die PT's Influenza, Rhinorrhoea, Erhöhungen der Alaninaminotransferase, der Aspartataminotransferase und des Bilirubins auf.

In Übereinstimmung mit den zuvor genannten Detailergebnissen zu Erhöhungen der Transaminasen ergab sich auch bei der unerwünschten Ereigniskategorie „erhöhte Transaminasenwerte“ ein statistisch signifikant höheres Auftreten dieser Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Dies stellt damit kein unabhängiges Ergebnis dar, jedoch handelt es sich dabei um die a priori geplante

Analyse dieser Ereignisse. Für die zweite untersuchte Kategorie an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Hautausschlag“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Insgesamt kann zur Interpretation der Relevanz dieser Ergebnisse eingeschätzt werden, dass es sich bei den identifizierten unerwünschten Ereignissen in der Detailbetrachtung nach SOC’s und PT’s um überwiegend leichte bis mäßige Schweregrade handelt, diese meist nicht schwerwiegend waren und nur bei einem einzigen Patienten zum Abbruch der Studienmedikation führten.

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 VX17-445-102. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse soll in der Gesamtschau keiner dieser Detaileffekte (zugunsten oder zuungunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)) im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert werden. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens 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_1% und BMI, pulmonale Exazerbationen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und acht weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo vergleichbares Profil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 fast ausschließlich für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet A** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **BSC** *(Best Supportive Care*) als **erheblich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-102 (Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo; beides jeweils zuzüglich BSC) 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar.

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

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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet A 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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen.	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 von Ivacaftor in freier Kombination mit der Tripel-Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 A des Nutzendossiers.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Ivacaftor - in der freien Kombination mit dem Kombinationsarzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Ein separates Nutzenbewertungsverfahren für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in diesem Anwendungsgebiet A beginnt zeitgleich mit diesem Verfahren.

Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 A zur besseren Lesbarkeit als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder abgekürzt als IVA/TEZ/ELX bezeichnet, da dies der Bezeichnung in den klinischen Studienberichten entspricht. In Studienberichten und Zulassungsunterlagen ist für die Kombinationsbehandlung

IVA/TEZ/ELX überwiegend eine andere Reihenfolge der genannten drei Wirkstoffe zu finden, nämlich ELX/TEZ/IVA. Damit ist jedoch inhaltlich keine Änderung verbunden; es handelt sich lediglich um eine Änderung der Nomenklatur.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (zuzüglich der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX) zur Behandlung der zystischen Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Sowohl bei Ivacaftor als auch bei der Kombinationstherapie IVA/TEZ/ELX handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drug designation*) (1, 2).

Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Da Ivacaftor für die Kalendermonate Januar 2018 bis Dezember 2018 den Schwellenwert von 50 Mio. € Umsatz auf Basis der Apothekenverkaufspreise einschließlich Umsatzsteuer überschritten hat (3), entfallen für Ivacaftor die genannten Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden. Mit der Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Dossiers durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. März 2019 unterliegt Ivacaftor somit den Anforderungen einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V (3). Mehrere Nutzenbewertungen zu den zum maßgeblichen Zeitpunkt bestehenden Indikationen für Ivacaftor wurden bereits durch G-BA Beschlüsse per 20.02.2020 abgeschlossen.

Ivacaftor 150 mg Tabletten (im Rahmen der Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX) sind zugelassen 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 (4). Die Nutzenbewertung für IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) umfasst somit zwei Teilindikationen, die in den Modulen 4 A und 4 B bearbeitet werden. Im diesem hier vorliegenden **Modul 4 A** wird die Indikation der Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation (MF-Mutation) auf dem zweiten Allel haben, dargestellt und bewertet. Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (BSC) geführt (5). In **Modul 4 B** werden Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, dargestellt und bewertet.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) entspricht der in der Zulassung definierten:

Ivacaftor 150 mg Tabletten im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit IVA/TEZ/ELX zur Behandlung von 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 (4).

Im vorliegenden Modul 4 A wird diejenige Teilpopulation der CF-Patienten ab 12 Jahren adressiert, die heterozygot bzgl. der F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation (MF-Mutation) auf dem zweiten Allel haben.

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 die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen, welche in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27. Februar 2020 festgelegt wurde (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten zusätzlich *Best Supportive Care* erhalten (5). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit IVA (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) ausführlich dargestellt. Unter Einhaltung dieser Anforderung erfolgt die Nutzenbewertung schließlich anhand des Vergleichs „Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) + BSC“ mit „Placebo + BSC“. Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedesmal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in beiden Behandlungsgruppen hingewiesen.

Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung und in Anlehnugn an die Darstellung in den relevanten Studienberichten wird die das hier zu bewertende Arzneimittel IVA (zuzüglich der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX) – wie bereits ausgeführt – als „Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor“ bzw. IVA/TEZ/ELX bezeichnet und die Komparatortherapie als „Placebo“ bzw. PLA.

Endpunkte

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

<u>Morbidität</u>:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen

- Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) und Responderanalyse über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen:
    - Gewichtsprobleme
    - Gastrointestinale Symptome

<u>Lebensqualität</u>:

- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen:
    - körperliches Wohlbefinden
    - Rollenfunktion
    - Vitalität
    - Gefühlslage
    - soziale Einschränkungen
    - Körperbild
    - Essstörungen
    - Therapiebelastung
    - subjektive Gesundheitseinschätzung

<u>Mortalität</u>:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 24

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag

Studientypen

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

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 (zuzüglich 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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose und anderem Genotyp als heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel oder Patienten mit zystischer Fibrose, die < 12 Jahre alt sind oder 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	Best Supportive Care	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglich-keit 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 24 Wochen	6	kürzer als 24 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 patientenrele-vanten 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 A zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung der zystischen Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Minimalfunktions-Mutation mit auf dem zweiten Allel aufweisen.

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor. 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 *Best Supportive Care* herangezogen. Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 27. Februar 2020 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2019-B-257) (5). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen alle Patienten generell zusätzlich die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (*Best Supportive Care*, BSC) (5).

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 A wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. IVA/TEZ/ELX für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) + *Best Supportive Care* und PLA für Placebo + *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 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (14).

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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 Rechercheschritte. 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):

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

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung 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.

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

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

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_1 am erwarteten Normalwert (FEV_1%)
- Klassifikation des FEV_1% bei Baseline (< 40% vs. ≥ 40% bis < 70% vs. ≥ 70% bis ≤ vs. > 90%)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatatoren 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_1%) über 24 Wochen**

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_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (14). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) (16). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, FEV_1% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (17).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV_1% zu Woche 24. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Responderanalyse für die absoluten Veränderungen um mind. 10 % (absolute Veränderung um 10 Prozentpunkte des FEV_1 %) zu Woche 24 gegenüber Baseline berichtet.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (18). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (19) bzw. Wang (20). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet.

- **Veränderung des Body Mass Index (BMI) sowie des BMI z-Score zu Woche 24**

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 (14). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (21). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV_1% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV_1% (21). 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 (17). 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 (6-13). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert.

- **Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen**

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 (22). 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 (23). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von IVA/TEZ/ELX auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

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

  - **Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (16, 24-27). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (16). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen der FEV_1-Wert der CF-Patienten insgesamt schneller ab (16). Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gelten analoge Zusammenhänge (28). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (16, 24, 29). Eine

Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Ansätze zur pulmonalen Therapie bei CF (30, 31). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (17). Im Rahmen der Bewertung der Erstzulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden pulmonale Exazerbationen als patientenrelevant anerkannt (6).

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

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung

➢ **Lebensqualität/Morbidität**

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R ($CFQ\text{-}R_{Resp}$) über 24 Wochen sowie Responderanalyse**
- **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**

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 (32, 33). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (34, 35). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (36).

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 (36, 37). 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 (38). 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 (39-43). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem" im CFQ-R (CFQ-R_{Resp}) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (44). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (37, 38, 45, 46).

- **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 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24:**
  - **Erhöhte Transaminasenwerte**
  - **Hautausschlag**

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 Studienauswertung gemäß MedDRA, Version 22.0, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert. Ereignisse, die als Todesfall oder mit dem PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* codiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet werden.

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 24 (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 (47) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges‘ g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben. 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[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes’sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges’ g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

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

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

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.

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.20).

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_1% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- Alter zum Zeitpunkt des Screening (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen“ waren weitere Subgruppenanalysen a priori geplant, deren Ergebnisse in diesem Dossier zusätzlich dargestellt sind. Diese Analysen wurden für die folgenden Subgruppenfaktoren durchführt:

- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Dornase alfa (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren (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_1% 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 Subgruppenanalyen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (47) 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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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**
VX17-445-102	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX + BSC, Placebo + BSC
VX16-445-001	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part D2:[a] IVA/TEZ/ELX + BSC, Placebo + BSC
[a] Nur Part D2 der Studie ist für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant. 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 07.07.2020 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**
VX16-445-001	Die Studiendauer ist mit 4 Wochen zu kurz.

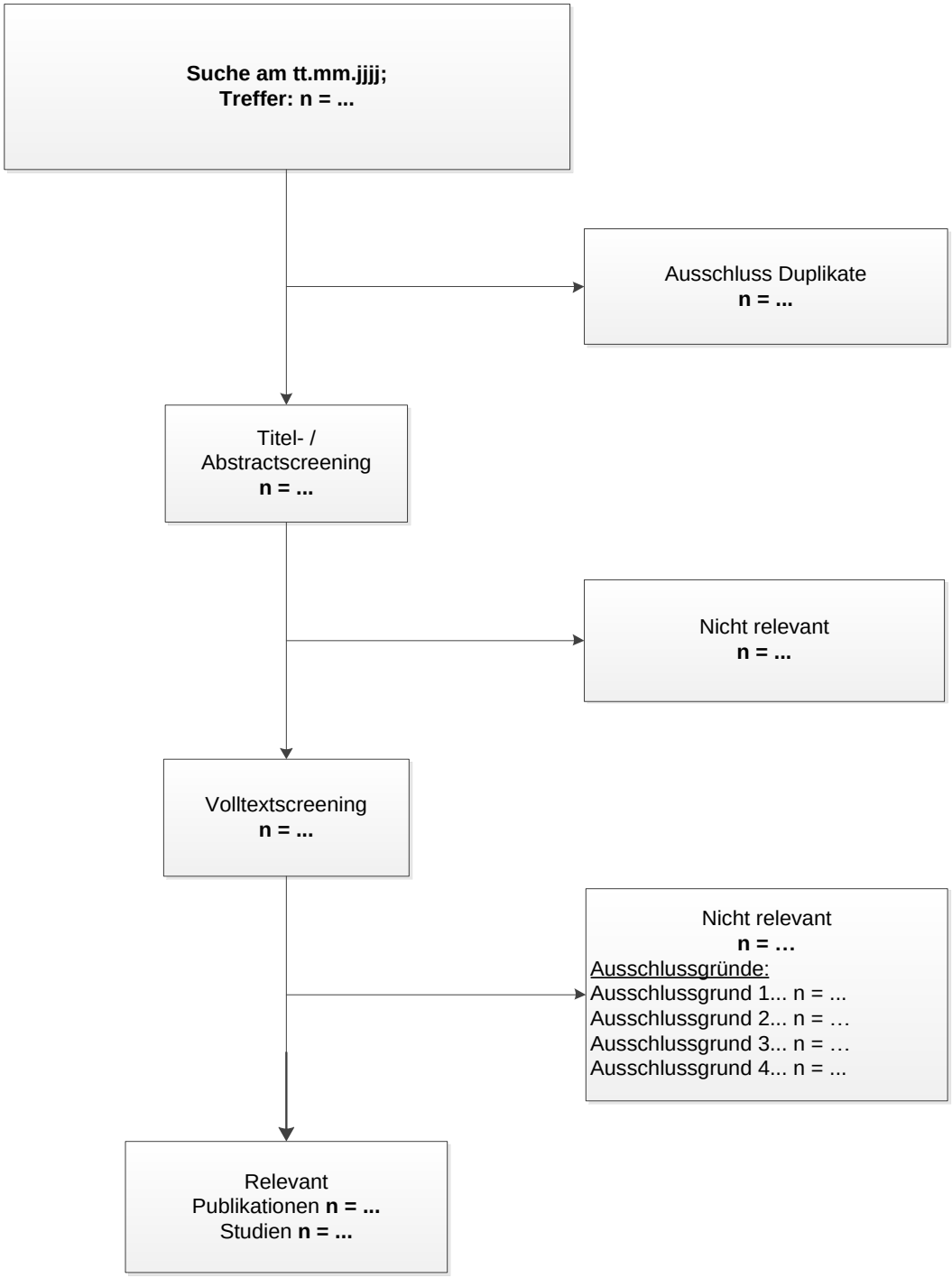
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- / Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

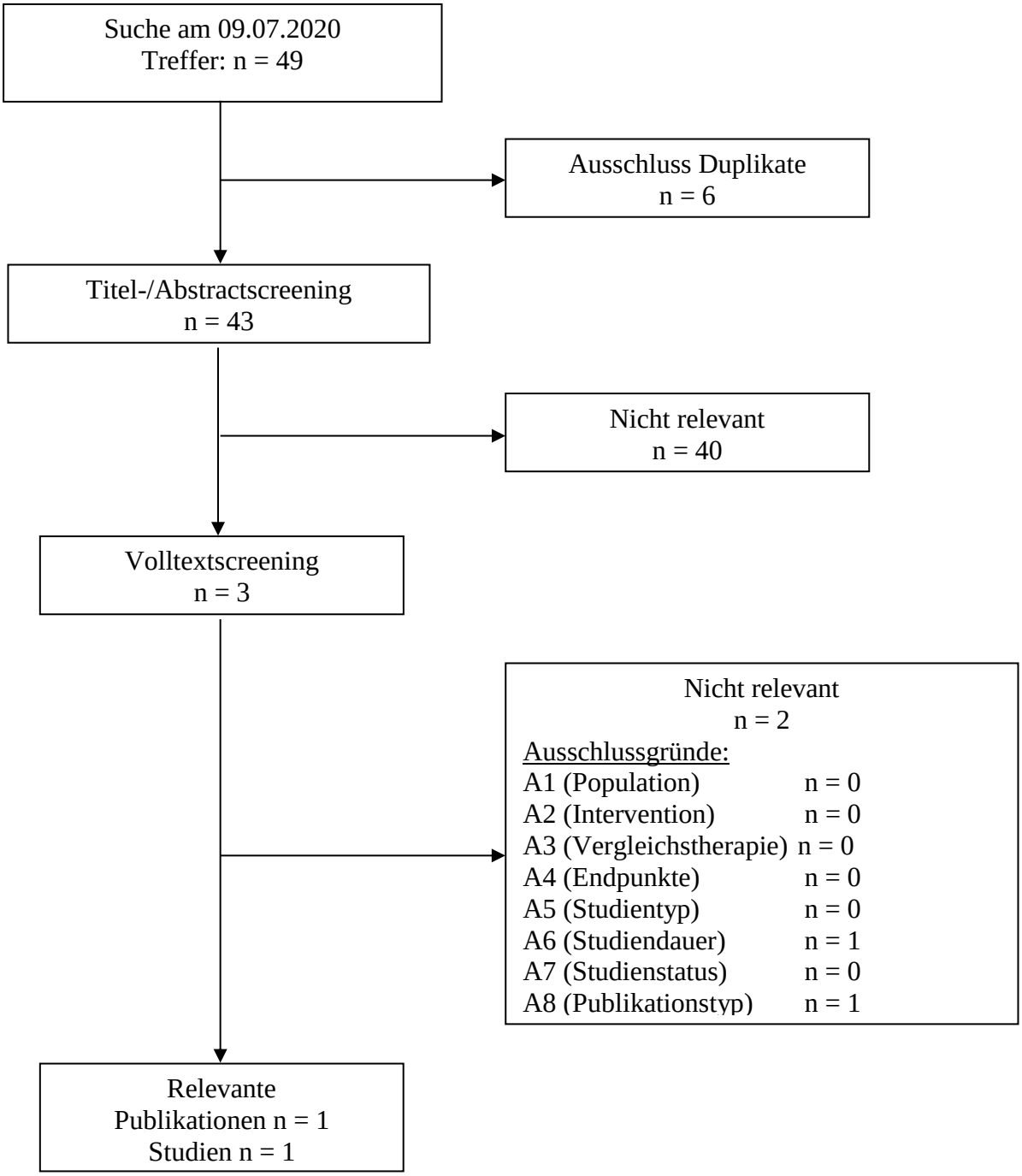


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
VX17-445-102	NCT03525444 (48) EudraCT: 2018-000183-28 (49)	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 Dossiers 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**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
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 Dossiers 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 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
VX17-445-102	ja	ja	nein	ja (50)	ja (48, 49)	ja (51)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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 (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

VX17-445-102	RCT, doppelblind, parallel	CF-Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bzgl. der F508del Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens haben	IVA/TEZ/ELX (n=201) Placebo (n=204)	Screeningphase: 28 Tage randomisierte Behandlung: 24 Wochen Safety Follow-Up: 28 Tage	weltweit (USA, Australien, Kanada, Italien, Frankreich, Niederlande, Belgien, Deutschland, UK, Österreich, Tschechien, Schweden, Griechenland) 06/2018 – 04/2019	absolute Änderung des FEV_1% über 24 Wochen; absolute Änderung des FEV_1% zu Woche 4, Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24, absolute Änderung des Schweißchlorids über 24 Wochen gegenüber Baseline, absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne über 24 Wochen gegenüber Baseline, absolute Änderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline, absolute Änderung des Schweißchlorids zu Woche 4 gegenüber Baseline, absolute Änderung der CFQ-R Atemwegsdomäne zu Woche 4 gegenüber Baseline, Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24, absolute Änderung des BMI z-Score zu Woche 24 gegenüber Baseline, Laborwerte, Pharmakokinetik,

	unerwünschte Ereignisse
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = cystic fibrosis transmembrand conductance regulator, ELX = Elexacaftor, TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, BMI = Body Mass Index	

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

Studie	**IVA/TEZ/ELX + BSC**	**Placebo + BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX17-445-102	zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*)	zwei Placebotabletten entsprechend der Fixkombination, oral qd (morgens) + eine Placebotablette entsprechend Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*)	Screeningphase: 28 Tage Behandlungsdauer: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage während der gesamten Studiendauer: Beibehaltung oder Anpassung der Vortherapie (BSC)
Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX + BSC = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, Placebo + BSC = Placebo + 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 VX17-445-102	
	IVA/TEZ/ELX + BSC **N=200**	**Placebo + BSC** **N=203**
Geschlecht, n (%)		
männlich	104 (52,0)	105 (51,7)
weiblich	96 (48,0)	98 (48,3)
Alter bei Baseline, Mittelwert ± SD [Jahre]	25,6 ± 9,7	26,8 ± 11,3
BMI bei Baseline, Mittelwert ± SD [kg/m^2]	21,5 ± 3,07	21,3 ± 3,14
Abstammung[a], n (%)		
weiß	186 (93,0)	184 (90,6)
schwarz/afroamerikanisch	4 (2,0)	2 (1,0)
asiatisch	0 (0,0)	1 (0,5)
andere	2 (1,0)	2 (1,0)
nicht erfasst	9 (4,5)	16 (7,9)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	4 (2,0)	12 (5,9)
andere	187 (93,5)	175 (86,2)
nicht erfasst	9 (4,5)	16 (7,9)

Region, n (%)		
Nordamerika	118 (59,0)	120 (59,1)
Europa (inkl. Australien)	82 (41,0)	83 (40,9)
FEV_1 % bei Baseline, Mittelwert ± SD [%]	61,6 ± 15,0	61,3 ± 15,5
FEV_1 % zu Baseline, n (%)		
< 40%	18 (9,0)	16 (7,9)
≥ 40% bis < 70%	114 (57,0)	120 (59,1)
≥ 70% bis ≤ 90%	66 (33,0)	62 (30,5)
> 90%	2 (1,0)	5 (2,5)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)		
ja	118 (59,0)	132 (65,0)
nein	82 (41,0)	71 (35,0)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%)		
ja	187 (93,5)	191 (94,1)
nein	13 (6,5)	12 (5,9)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)		
ja	147 (73,5)	127 (62,6)
nein	53 (26,5)	76 (37,4)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%)		
ja	120 (60,0)	119 (58,6)
nein	80 (40,0)	84 (41,4)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahre vor Screening, n (%)		
ja	150 (75,0)	142 (70,0)
nein	50 (25,0)	61 (30,0)
Quellen: Tabellen 10-2 und 10-3 im Studienbericht [a] Mehrfachnennungen möglich		

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 (> 90 %). Dies und der Umstand, dass die Studie ausschießlich 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

	Studie VX17-445-102	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=202	**Placebo + BSC N=201**
Antibiotika insgesamt		
laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
ja	149 (73,8)	156 (77,6)
nein	53 (26,2)	45 (22,4)
Antibiotikatherapie während der Studie von allen Patienten:		
ja	187 (92,6)	197 (98,0)
nein	15 (7,4)	4 (2,0)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen:		
ja	38 (71,7)	41 (91,1)
i.v. Antibiotika		
laufende i.v. Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
ja	1 (0,5)	0 (0,0)
nein	201 (99,5)	201 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie während der Studie von allen Patienten:		
ja	23 (11,4)	68 (33,8)
nein	179 (88,6)	133 (66,2)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen:		
ja	6 (11,3)	11 (24,4)
Quellen: Tabellen 1.1.1 und 1.1.2 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (52)		

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

	Studie VX17-445-102	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=202	**Placebo + BSC N=201**
laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ja nein	 149 (73,8) 53 (26,2)	 148 (73,6) 53 (26,4)
Patienten, die Physiotherapie während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	2 (3,8)	2 (3,8)
Quellen: Tabellen 1.2.1 und 1.2.2 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (52)		

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

	Studie VX17-445-102	
	IVA/TEZ/ELX + BSC N=202	**Placebo + BSC N=201**
inhalative Medikation insgesamt		
laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn ja nein	 199 (98,5) 3 (1,5)	 196 (97,5) 5 (2,5)
Patienten, die inhalative Medikation während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (20,0)
Mukolytika		
laufende Mukolytika zu Studienbeginn ja nein	 187 (92,6) 15 (7,4)	 183 (91,0) 18 (9,0)
Patienten, die Mukolytika während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (5,6)
Bronchodilatatoren		
laufende Bronchodilatation zu Studienbeginn ja nein	 189 (93,6) 13 (6,4)	 189 (94,0) 12 (6,0)
Patienten, die Bronchodilatation während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	2 (15,4)	2 (16,7)
Quellen: Tabellen 1.3.1 bis 1.3.6 in den Zusatzanalysen zur Begleitmedikation (52)		

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX17-445-102 Patienten

eingeschlossen wurden, die einen hohen Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Therapie* (BSC) bei CF sind. Dargestellt werden Antibiotikagaben (unterschieden nach genereller Antibiotikagabe und i.v. Antibiotika), Anwendungen von Physiotherapie und inhalative Medikamente (unterschieden nach Mukolytika und Bronchodilatatoren). Das Ausmaß dieser Vor- und Begleitmedikation kann zur Charakterisierung des Schweregrades dieser Patienten herangezogen werden. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse, dass bezüglich dieser Komponenten der zVT, trotz bereits überwiegender Anwendung bei Baseline, im Studienverlauf Anpassungen vorgenommen werden konnten und somit dem individuellen medizinischen Bedarf entsprochen wurde. Damit ist das Vorhandensein von BSC als der Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Studie VX17-445-102 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 Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX17-445-102	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 VX17-445-102 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

Endpunkt	**untersucht in Studie VX17-445-102**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse	ja
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Mortalität bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag	ja

4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch (außer Woche 20) gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* bzw. *der European Respiratory Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (18). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (19) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (20). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten (außer Tag 15) in die Modellierung einbezogen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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_1%) über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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_1%) über 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**
	Baseline		**Woche 24**			
	N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102						14,25
IVA/TEZ/ELX	200	61,65±15,01	183	74,86±16,40	13,98±11,29	[12,73; 15,77]
PLA	203	61,25±15,51	191	59,89±16,55	-1,01±7,17	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.1 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Die FEV_1%-Werte steigen bis Woche 24 im IVA/TEZ/ELX-Arm um durchschnittlich 14 Prozentpunkte, im Placebo-Arm hingegen verschlechtern sich die Werte um 1 Prozentpunkt – jeweils im Vergleich zu Baseline. Die adjustierte mittlere Differenz der absoluten Änderungen zu Woche 24 von 14,25 Prozentpunkten ist statistisch signifikant (p<0,001) zugunsten von IVA/TEZ/ELX.

Eine mittlerer Behandlungseffekt zugunsten von IVA/TEZ/ELX von 14 Prozentpunkten im absoluten FEV_1% stellt über die Behandlungsdauer 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_1% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (29) wurde FEV_1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass sich die Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel sehr deutlich verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Vergleichsarm hingegen nicht. Insofern wird ein echter

Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

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_1%) über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch (außer Woche 20) gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* bzw. *der European Respiratory Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (18). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (19) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (20). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen. In diesem Abschnitt werden die Responderraten für den Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10% ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV_1% um mindestens 10 Prozentpunkte über 24 Wochen 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_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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_1%) über 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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_1%) über 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Responder, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	200	203	121 (60,5)	8 (3,9)	15,54 [7,92; 30,51], p<0,001 50,24 [22,31; 113,12], p<0,001 NA

Quelle: Tab. 2.1.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht

Die Responderanalyse bezüglich der absoluten Verbesserung des FEV_1% um mind. 10 Prozentpunkte zeigt einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist stark ausgeprägt und statistisch signifikant (p<0,001), 60,5 % der Patienten unter IVA/TEZ/ELX überschreiten eine Verbesserung des FEV_1% um mindestens 10 Prozentpunkte im Vergleich zu lediglich 4 % der Patienten unter Placebo.

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 24 – 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 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt (außer Woche 20). Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse zu Woche 24 werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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 24 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
VX17-445-102	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 24 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**N**	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**Mittlere Änderung zu Woche 24 [kg/m²] Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 24 Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102						1,04	1,09
IVA/TEZ/ELX	200	21,49±3,07	198	22,64±3,13	1,12±1,05	[0,85; 1,23]	[0,88; 1,30]
PLA	203	21,31±3,14	202	21,39±3,06	0,09±0,86	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.3 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Im IVA/TEZ/ELX-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 24 um ca. 1,1 kg/m^2 an; im Placebo-Arm ist der Anstieg mit 0,1 kg/m^2 sehr gering ausgeprägt. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei 1,1 kg/m^2. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von ELX/TEZ ($p<0,001$). Hedges‘ g belegt ebenfalls die deutliche klinische Relevanz des Behandlungseffektes zugunsten von IVA/TEZ/ELX.

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: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – 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: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt (außer Woche 20). Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ 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. Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ 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. In diesem Abschnitt wird für Patienten ≤ 20 Jahre (zu Baseline) die absolute Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse zu Woche 24 werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 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**
VX17-445-102	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 z-Score zu Woche 24 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zu Woche 24** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 24** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102						0,30	0,77
IVA/TEZ/ELX	71	-0,37±0,79	64	0,01±0,64	0,36±0,43	[0,17; 0,43]	[0,42; 1,13]
PLA	74	-0,40±0,98	68	-0,30±0,83	0,04±0,37	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.4 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Im IVA/TEZ/ELX-Arm steigen für die Patienten bis zu einem Alter von 20 Jahren die Werte des BMI z-Score im Durchschnitt bis Woche 24 um ca. 0,36 an, im Placebo-Arm ist mit 0,04 kaum ein Anstieg zu sehen. Die Placebo-adjustierte Differenz der mittleren Änderungen des BMI z-Scores liegt bei 0,30. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p<0,001$). Hedges‘ g belegt die klinische Relevanz des unter IVA/TEZ/ELX signifikant verbesserten Ernährungszustandes dieser Patienten. Zur Illustration dieses positiven Behandlungseffektes ist zu berücksichtigen, dass alle Patienten ≤ 20 Jahre zu Studienbeginn ein deutliches Untergewicht im Vergleich zur Normalpopulation aufwiesen. Bereits nach 24 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX haben diese Patienten im Mittel Normalgewicht erreicht, während unter Placebo keine relevante Veränderung eintritt.

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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Zu Baseline sowie zu Woche 4, Woche 8, Woche 12 und 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. Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des Schweißchlorids von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse zu Woche 24 werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen 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
VX17-445-102	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 über 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen [mmol/l] Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102						-41,84	-3,21
IVA/TEZ/ELX	199	102,30±11,85	185	57,85±21,87	-44,63±23,28	[-44,40; -39,28]	[-3,51; -2,91]
PLA	201	102,93±9,78	190	102,43±9,57	-0,73±7,94	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.5 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Im IVA/TEZ/ELX-Arm sinken die Werte im Durchschnitt bis Woche 24 um ca. 45 mmol/l, im Placebo-Arm ist mit ca. 1 mmol/l kaum eine Reduktion zu erkennen. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei ca. -42 mmol/l. Dieser Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001) und gleichzeitig sehr ausgeprägt klinisch relevant. Dies wird auch dadurch illustriert, dass der mittlere Schweißchloridwert der Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm nach 24 Wochen bereits knapp unter der diagnostischen Schwelle für CF von 60 mmol/l liegt. Die Patienten haben also durch die Behandlung wieder eine CFTR-Aktivität im diagnostischen Grenzbereich, wohingegen zu Baseline keine relevante CFTR-Funktion messbar war (Schweißchloridwerte über 100 mmol/l). Dies illustriert deutlich die ursächliche Behandlung der Erkankung.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt. Die Effektschätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
jedwede pulmonale Exazerbation					
VX17-445-102	200	203	31 (15,5)	76 (37,4)	0,41 [0,29; 0,59], p<0,001 0,29 [0,18; 0,48], p<0,001 -20,0% [-28,6%;-11,5%], p<0,001
pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung					
VX17-445-102	200	203	7 (3,5)	27 (13,3)	0,27 [0,12; 0,60], p=0,001 0,79 [0,44; 1,43], p<0,001 NA
pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe					
VX17-445-102	200	203	9 (4,5)	42 (20,7)	0,22 [0,11; 0,44], p<0,001 0,17 [0,08; 0,36], p<0,001 NA

Quelle: Tabelle 2.1.6 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht

Die Ereignisraten sind jeweils deutlich niedriger unter IVA/TEZ/ELX als unter Placebo. Für alle drei Operationalisierungen ist der Unterschied jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p=0,001 bzw. p<0,001). Es wird ein außerordentlich ausgeprägter und höchst relevanter Effekt der Vermeidung, sowohl jedweder als auch der besonders schweren pulmonalen Exazerbationen unter IVA/TEZ/ELX im Vergleich zu PLA erreicht. Dieser Effekt hat deutliche positive Auswirkungen nicht nur auf den akuten Gesundheitszustand und die aktuelle Lebensqualität der Patienten, sondern trägt auch wesentlich zu einer zu erwartenden besseren Prognose bei.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden - adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Behandlung**	**Anzahl der Patienten in der Analyse** **N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis** **N (%)**	**mediane Zeit bis zum Ereignis [Wochen]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] IVA/TEZ/ELX vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102	IVA/TEZ/ELX	200	31 (15,5%)	NA [NA - NA]	0,341 [0,224 - 0,518]
	PLA	203	76 (37,4%)	NA [NA - NA]	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.7.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%.

Das Hazard Ratio liegt bei 0,341 zugunsten von IVA/TEZ/ELX gegenüber Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). Analog zur stark reduzierten Anzahl zeigt auch die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation unter IVA/TEZ/ELX einen sehr ausgeprägten und relevanten Effekt der Verzögerung und gänzlichen Vermeidung dieser für die Patienten belastenden Ereignisse.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

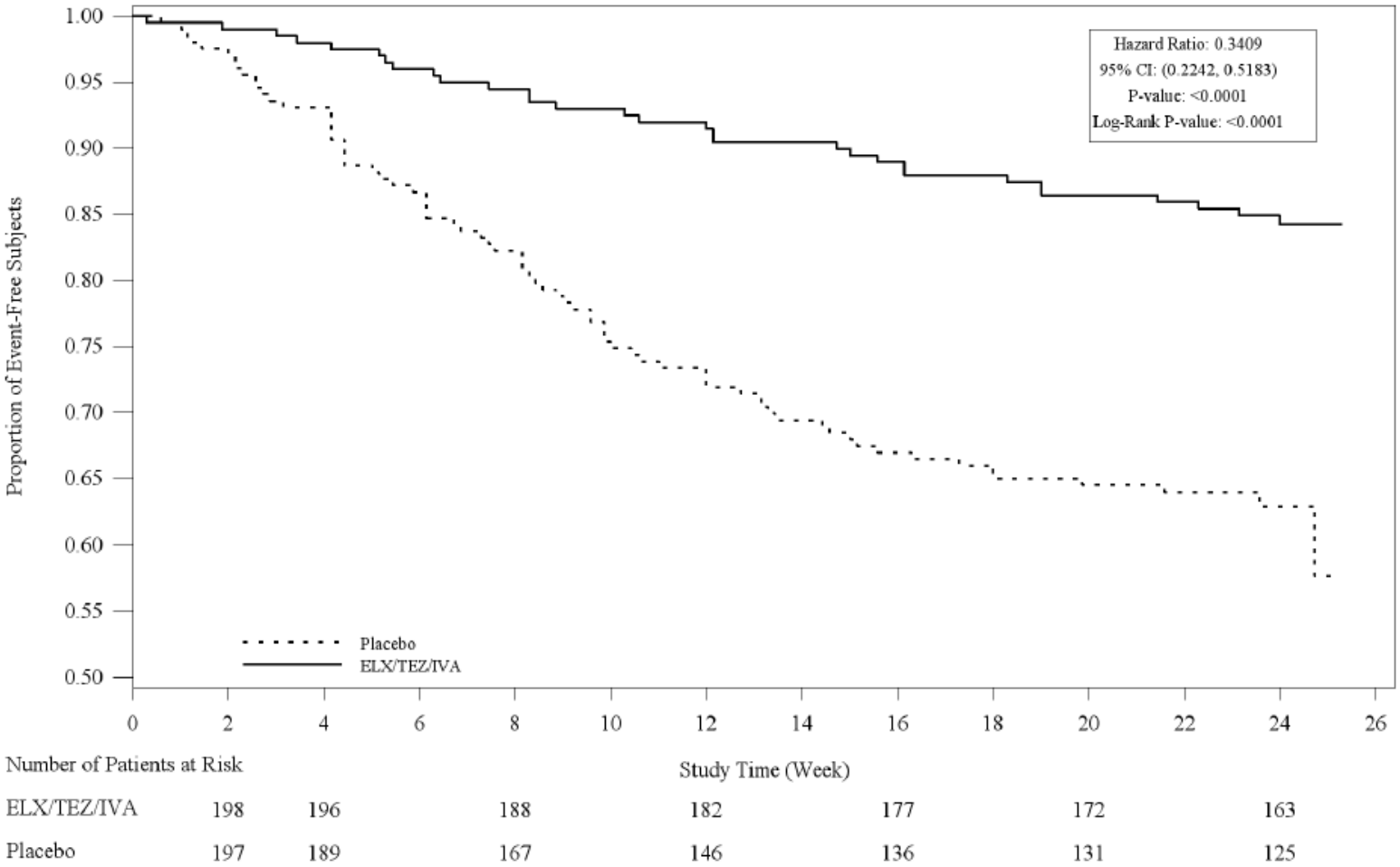


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden - adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Behandlung**	**Anzahl der Patienten in der Analyse** **N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis** **N (%)**	**mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] IVA/TEZ/ELX vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102	IVA/TEZ/ELX	200	7 (3,5%)	NA [NA - NA]	0,251 [0,109 - 0,575]
	PLA	203	27 (13,3%)	NA [NA - NA]	p=0,001

Quelle: Tabelle 2.1.8.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%.

Das Hazard Ratio liegt bei 0,251 zugunsten von IVA/TEZ/ELX gegenüber Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). Analog zur stark reduzierten Anzahl zeigt auch die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation unter IVA/TEZ/ELX einen sehr ausgeprägten und relevanten Effekt der Verzögerung und gänzlichen Vermeidung dieser für die Patienten sehr belastenden, schweren Ereignisse.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

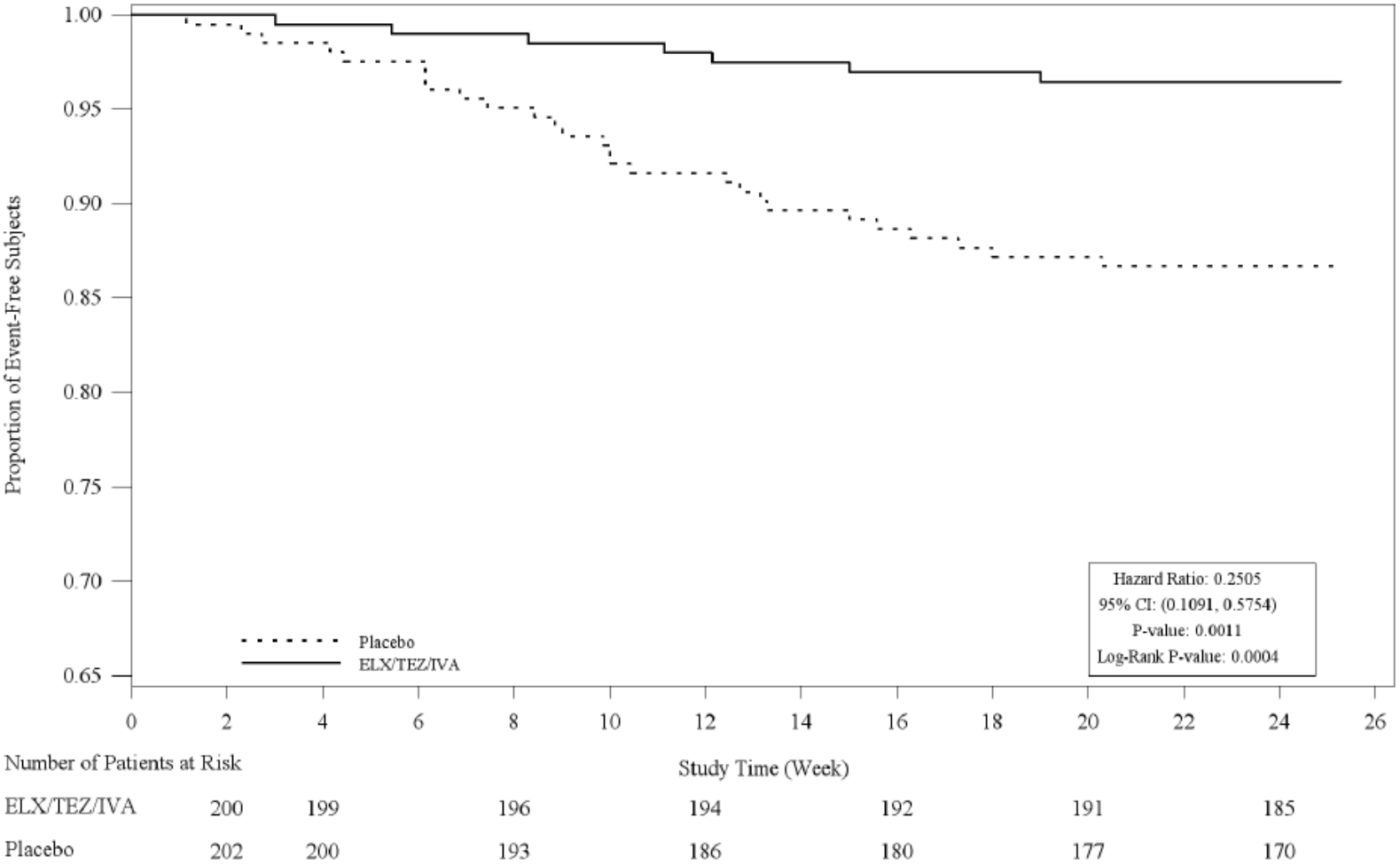


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden - adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX17-445-102	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: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Behandlung**	**Anzahl der Patienten in der Analyse** **N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis** **N (%)**	**mediane Zeit bis zum Ereignis [Tage]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] IVA/TEZ/ELX vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102	IVA/TEZ/ELX	200	9 (4,5%)	NA [NA - NA]	0,192 [0,094 - 0,395]
	PLA	203	42 (20,7%)	NA [NA - NA]	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.9.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%.

Das Hazard Ratio liegt bei 0,192 zugunsten von IVA/TEZ/ELX gegenüber Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). Analog zur stark reduzierten Anzahl zeigt auch die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter IVA/TEZ/ELX einen sehr ausgeprägten und relevanten Effekt der Verzögerung und gänzlichen Vermeidung dieser für die Patienten sehr belastenden, schweren Ereignisse.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurven für beide Therapiearme.

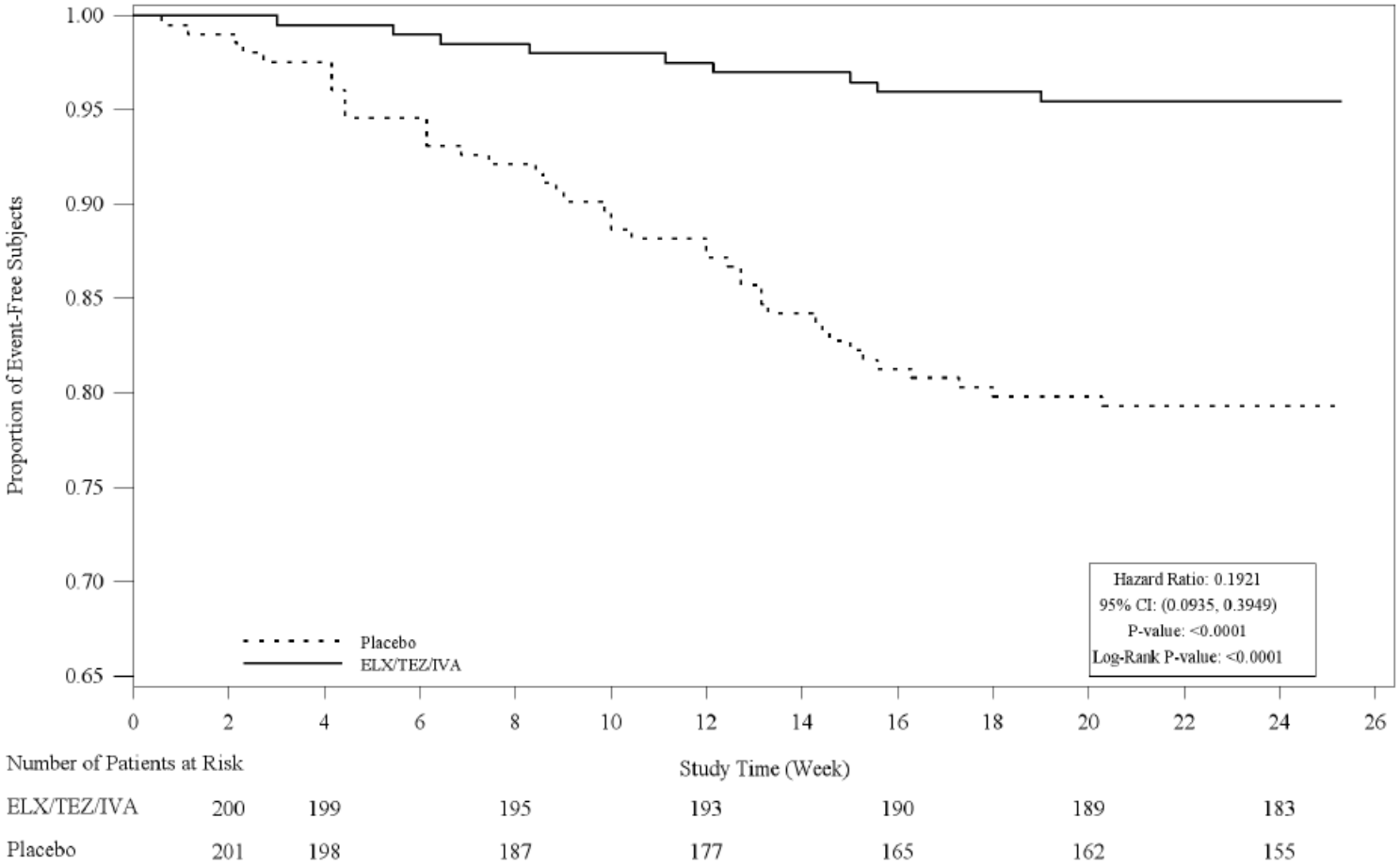


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen 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 4-45: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 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. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt: 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. 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. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse zu Woche 24 werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zusätzlich wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt. <u>Responderanalyse:</u> Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (44). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben. Die Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

[*] 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen 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**
VX17-445-102	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 über 24 Wochen 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 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**
	Baseline		**Woche 24**			
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
VX17-445-102						20,23
IVA/TEZ/ELX	200	68,28±16,91	197	85,19±15,96	16,99±18,39	[17,50; 22,96]
PLA	203	69,98±17,76	202	67,42±19,86	-2,46±16,40	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.10.1 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell

Die mittleren Werte verbessern sich unter IVA/TEZ/ELX im Mittel um 17 Scorepunkte, während sie sich im Placebo-Arm um 2,5 Punkte verschlechtern. Der adjustierte Behandlungseffekt geschätzt mittels MMRM beträgt 20,2 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 nach 24 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 85 erreicht werden).

Nachfolgende Abbildung zeigt die absoluten Werte im Studienverlauf.

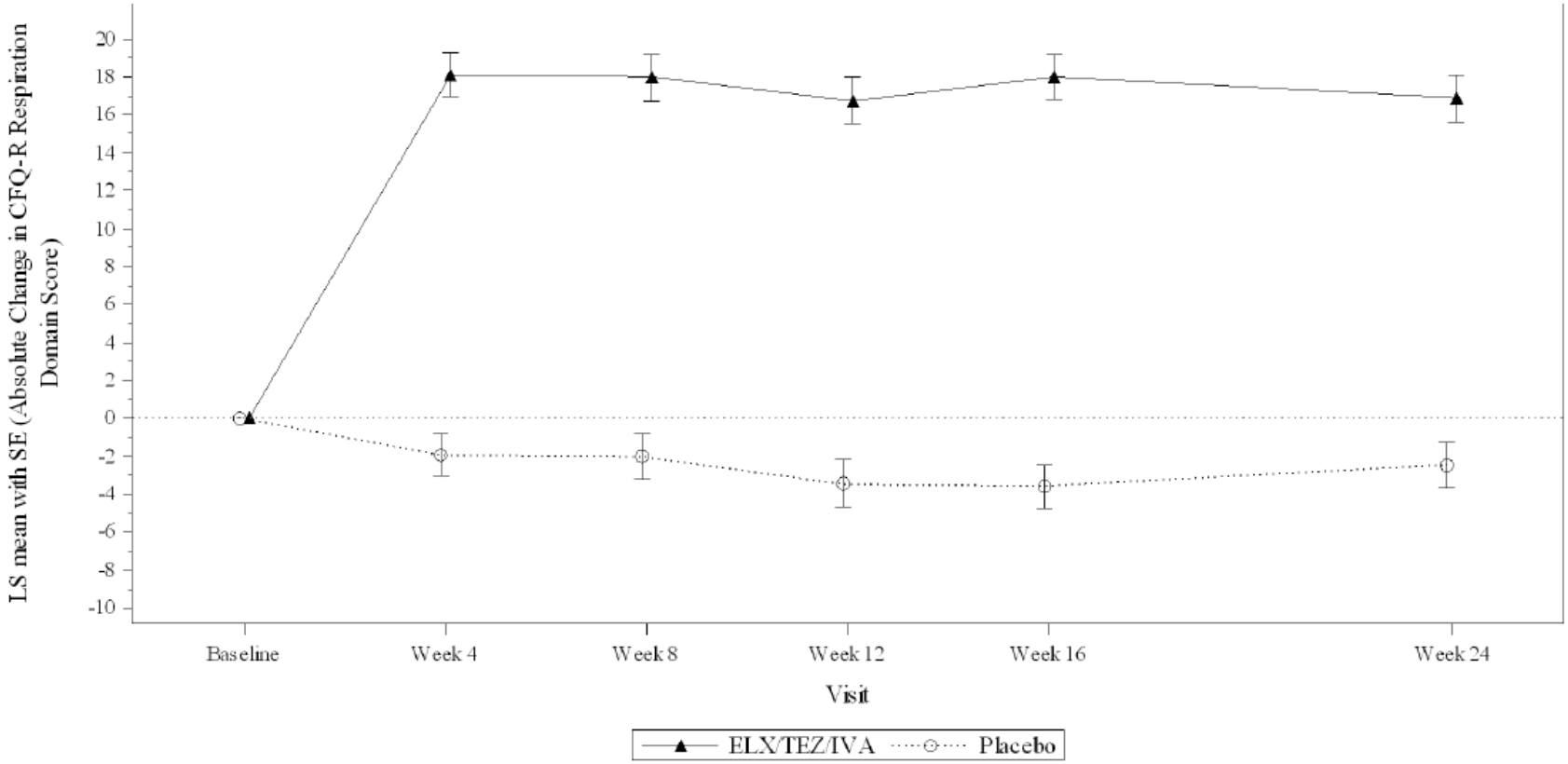


Abbildung 5: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Responder, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	200	203	156 (78,0)	52 (25,6)	3,08 [2,41; 3,93], p<0,001 10,57 [6,64; 16,82], p<0,001 52,6% [44,3%;60,8%], p<0,001

Quelle: Tabelle 2.1.11 in den Zusatzanalysen

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

Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV_1%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht

Die Responderanalysen bestätigen das Ergebnis der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responseraten sind mit 78 % deutlich höher im IVA/TEZ/ELX-Arm als unter Placebo (26 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001). Es liegt damit ein erheblicher Zugewinn an Lebensqualität vor; 78 % der Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm erfuhren eine klinisch relevante Verbesserung im CFQ-R „Atemwegssystem“ um mindestens 4 Scorepunkte, während dies bei nur 25 % der Patienten im Placebo-Arm der Fall war.

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16 und 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. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt: 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. 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 Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Für die Analyse zu Woche 24 werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zusätzlich zur Differenz der mittleren Änderungen wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß (inkl. 95%-Konfidenzintervall) angegeben. Des Weiteren wird der Verlauf der mittleren Änderungen während der Studiendauer grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

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 Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen 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**
VX17-445-102	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 über 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
Lebensqualität: körperliches Wohlbefinden							
VX17-445-102						12,45	0,96
IVA/TEZ/ELX	200	76,54±21,67	198	85,41±19,14	8,85±17,83	[9,92; 14,99]	[0,75; 1,17]
PLA	203	76,44±21,57	203	72,17±25,81	-4,27±15,47	p<0,001	p<0,001
Lebensqualität: Rollenfunktion							
VX17-445-102						6,84	0,62
IVA/TEZ/ELX	185	81,67±17,48	183	86,20±17,53	4,55±15,40	[4,58; 9,10]	[0,41; 0,83]
PLA	179	83,30±15,23	180	80,69±19,57	-2,45±14,02	p<0,001	p<0,001
Lebensqualität: Vitalität							
VX17-445-102						13,12	1,00
IVA/TEZ/ELX	185	62,79±17,07	184	69,43±19,25	6,66±17,66	[10,45; 15,79]	[0,78; 1,22]
PLA	179	63,78±18,26	181	58,93±20,41	-5,07±15,38	p<0,001	p<0,001
Lebensqualität: Gefühlslage							
VX17-445-102						3,37	0,35
IVA/TEZ/ELX	200	82,05±15,99	198	84,50±15,68	2,60±12,63	[1,50; 5,25]	[0,16; 0,55]
PLA	203	80,20±16,71	203	79,00±18,47	-1,20±12,58	p<0,001	p=0,001
Lebensqualität: soziale Einschränkungen							
VX17-445-102						5,86	0,53
IVA/TEZ/ELX	200	70,55±17,01	198	76,53±16,49	5,95±14,83	[3,71; 8,02]	[0,33; 0,73]
PLA	203	68,84±17,88	203	67,40±18,97	-1,44±11,85	p<0,001	p<0,001
Lebensqualität: Körperbild							

VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 200 203	 78,78±22,14 77,18±23,46	 198 203	 83,00±20,08 77,56±23,99	 4,43±17,44 0,38±16,60	3,84 [1,18; 6,49] p=0,005	0,28 [0,09; 0,48] p=0,005
Lebensqualität: Essstörungen							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 200 203	 90,00±17,93 89,11±17,55	 198 203	 92,14±15,93 87,08±19,21	 2,19±16,21 -2,03±14,92	4,88 [2,62; 7,15] p<0,001	0,42 [0,22; 0,62] p<0,001
Lebensqualität: Therapiebelastung							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 200 203	 59,17±19,23 61,41±20,15	 198 203	 64,48±18,04 60,04±20,07	 5,67±16,21 -1,37±13,40	6,83 [4,50; 9,16] p<0,001	0,57 [0,37; 0,77] p<0,001
Lebensqualität: subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 185 179	 63,48±20,49 64,25±20,13	 184 181	 75,91±20,78 59,79±22,87	 12,44±18,17 -4,53±16,13	17,05 [14,07; 20,02] p<0,001	1,17 [0,95; 1,39] p<0,001
Morbidität: Gewichtsprobleme							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 185 179	 74,41±30,99 74,12±31,71	 183 180	 89,25±22,64 74,44±32,31	 14,94±28,95 0,75±30,26	13,11 [8,35; 17,88] p<0,001	0,56 [0,35; 0,77] p<0,001
Morbidität: gastrointestinale Symptome							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 200 203	 83,06±18,10 83,36±16,89	 197 202	 83,93±17,69 83,22±17,07	 0,73±16,99 -0,06±15,89	2,51 [-0,10; 5,13] p=0,059	0,19 [-0,01; 0,38] p=0,060

Quelle: Tabelle 2.1.10.1 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell

Für alle elf Domänen ist die Zunahme des mittleren Scores im IVA/TEZ/ELX-Arm jeweils höher als im Placebo-Arm. Für 10 der 11 Diemnsionen ist dieser Effekt zur Verbesserung der Lebensqualität unter IVA/TEZ/ELX vs. Placebo auch statistisch signifikant (lediglich in der Dimension „gastrointestinalen Symptome“ wird die statistische Signifikanz nicht erreicht). In den Dimensionen „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „soziale Einschränkungen“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ sind die Verbesserungen der Lebensqualität unter IVA/TEZ/ELX nicht nur statistisch signifikant sondern auch klinisch relevant (untere 95%-Konfidenzintervallgrenze des Hedges‘ g liegt - überwiegend sehr deutlich - über 0,2). Damit wird erkennbar, wie umfassend sich die Lebensqualität bei Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verbessert: in 9 von 12 möglichen Dimensionen des CFQ-R liegen sehr deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen vor.

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

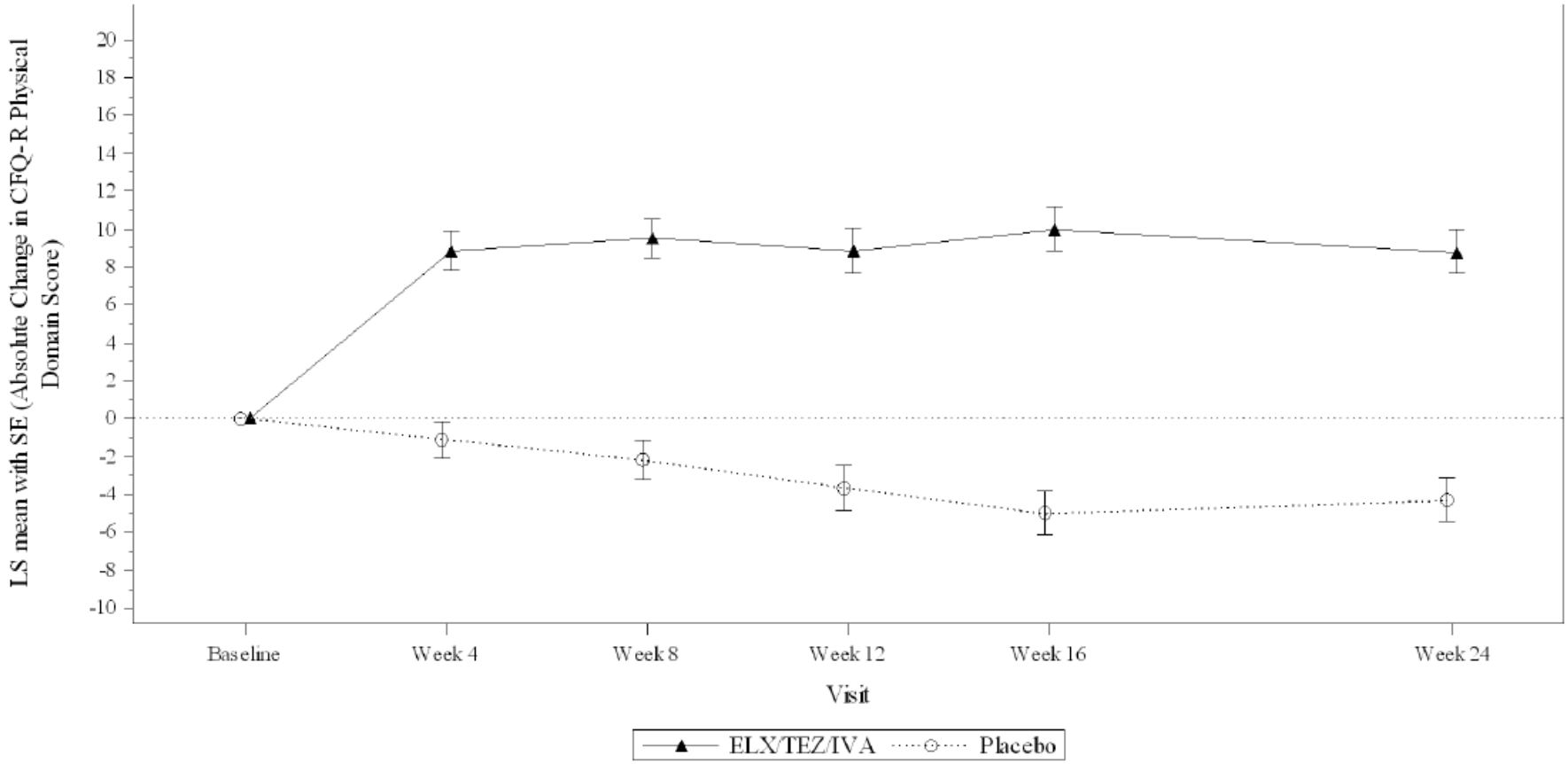


Abbildung 6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf

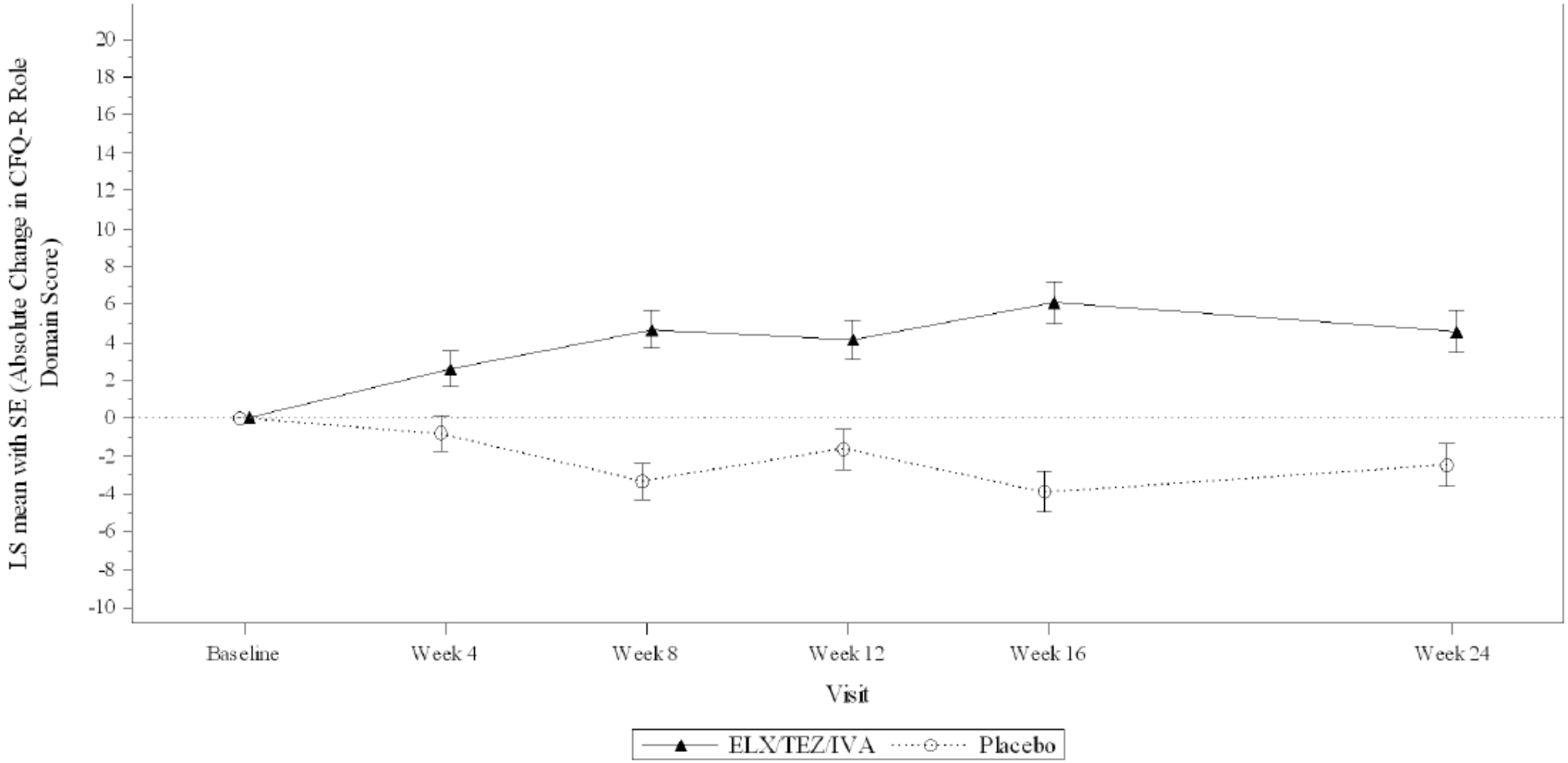


Abbildung 7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R im Studienverlauf

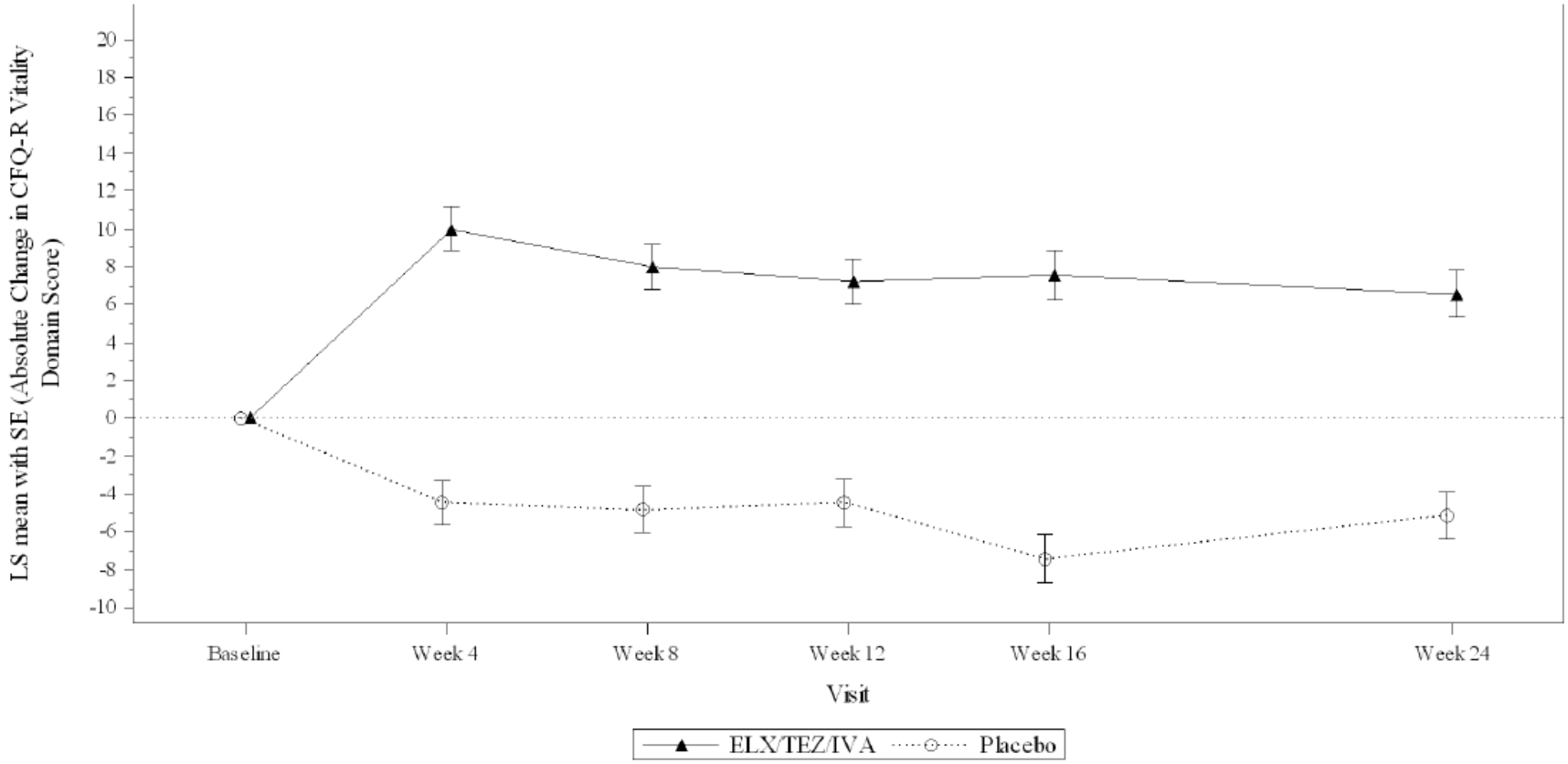


Abbildung 8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf

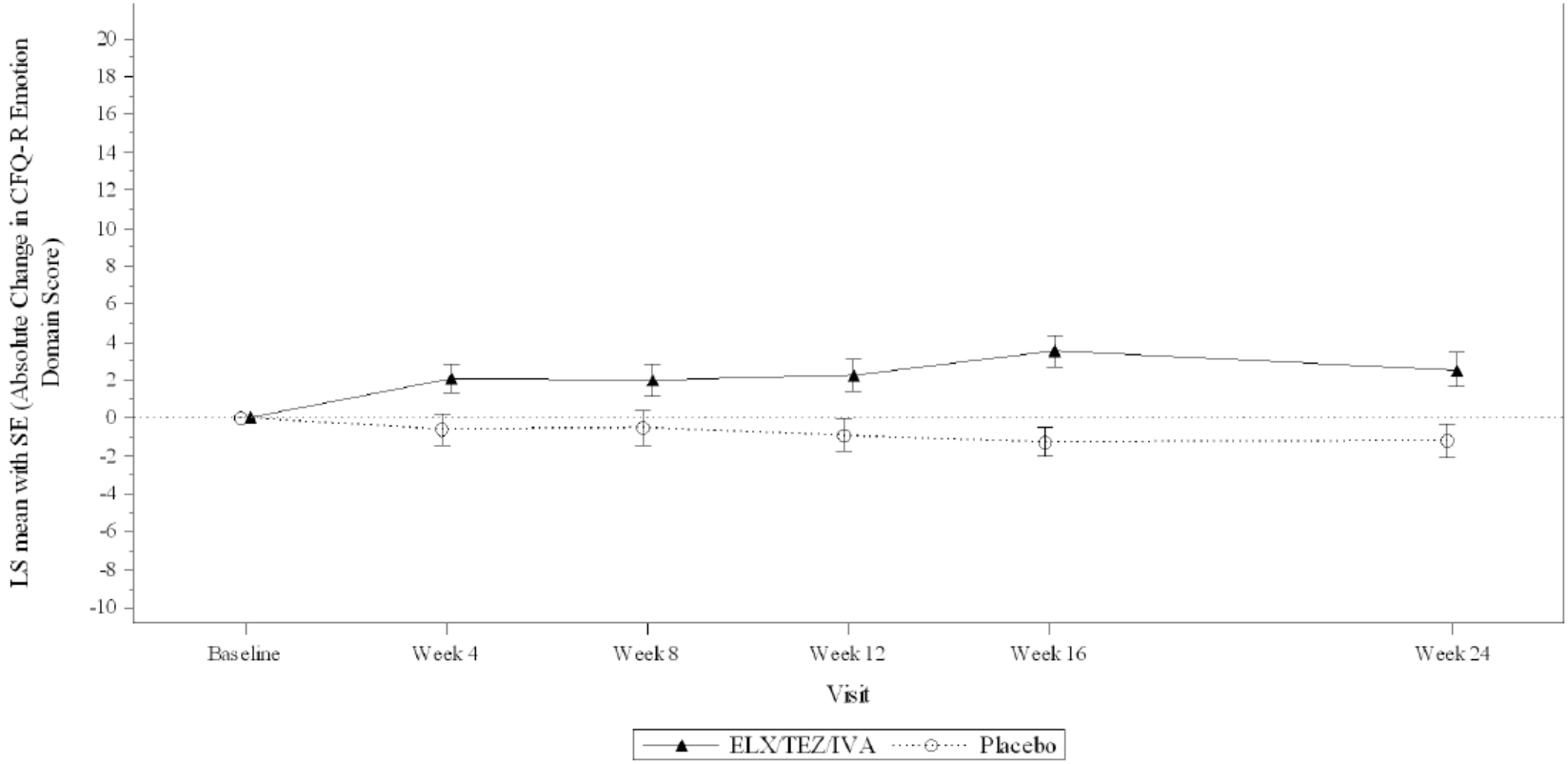


Abbildung 9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R im Studienverlauf

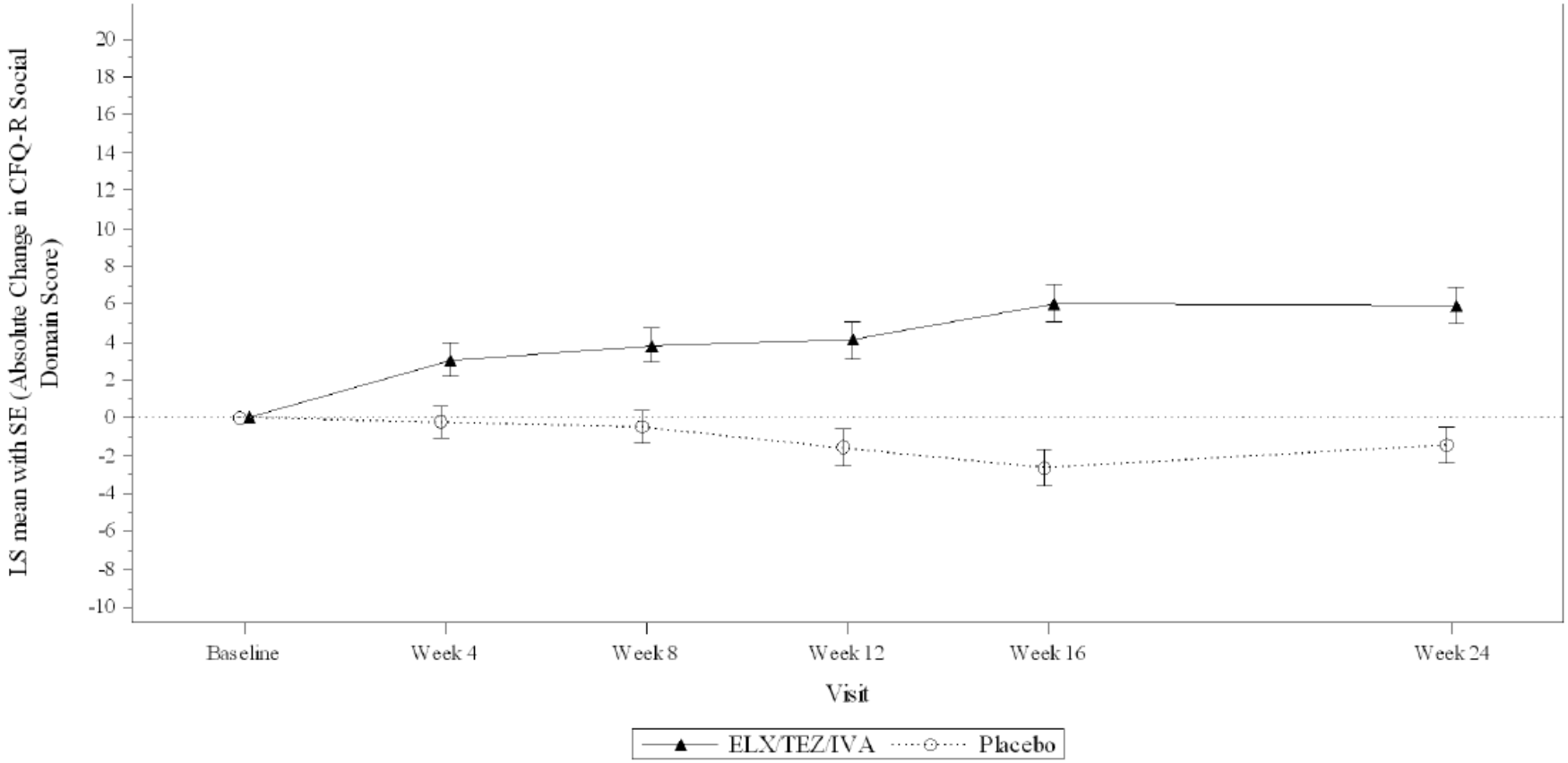


Abbildung 10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

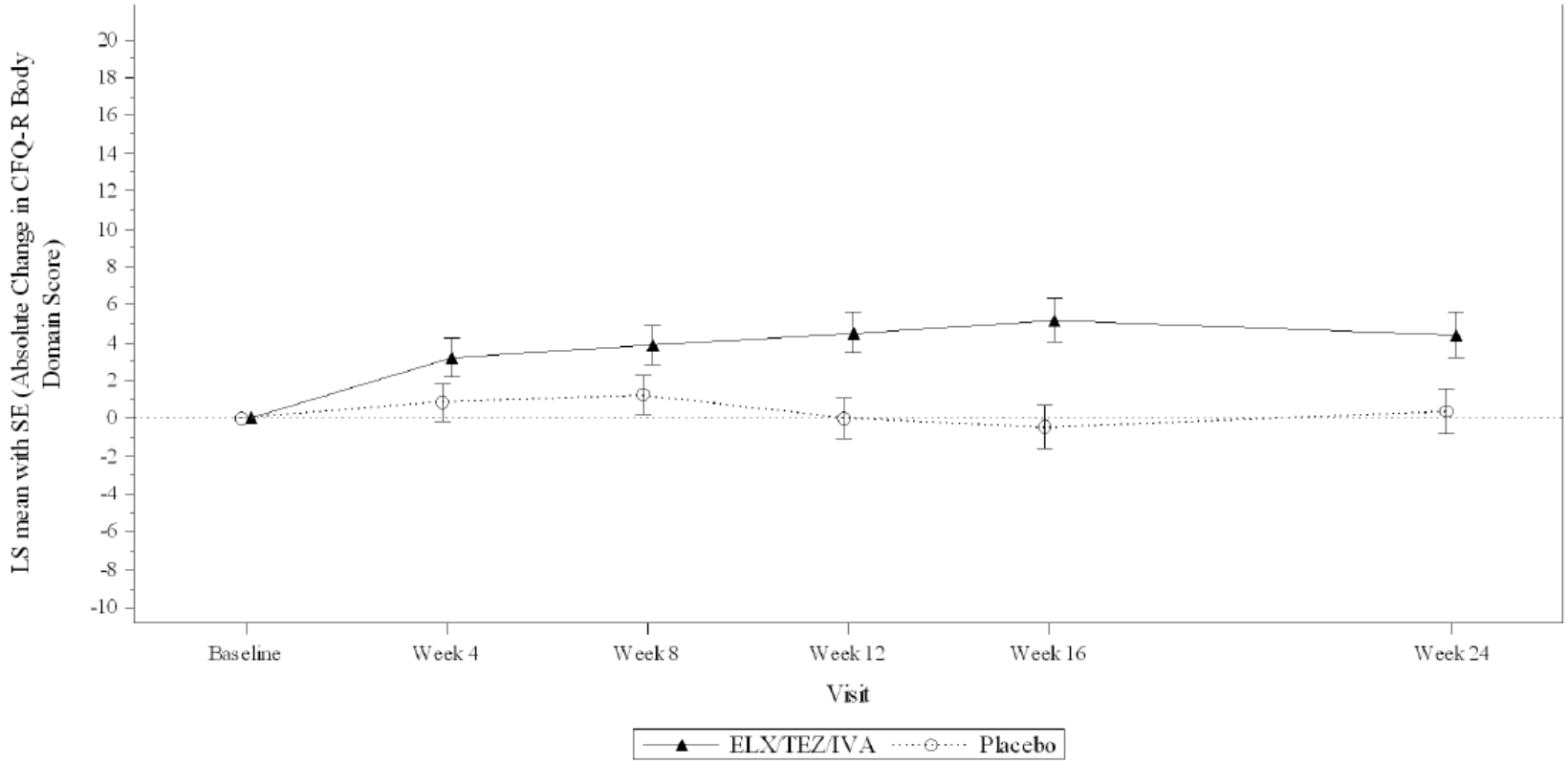


Abbildung 11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R im Studienverlauf

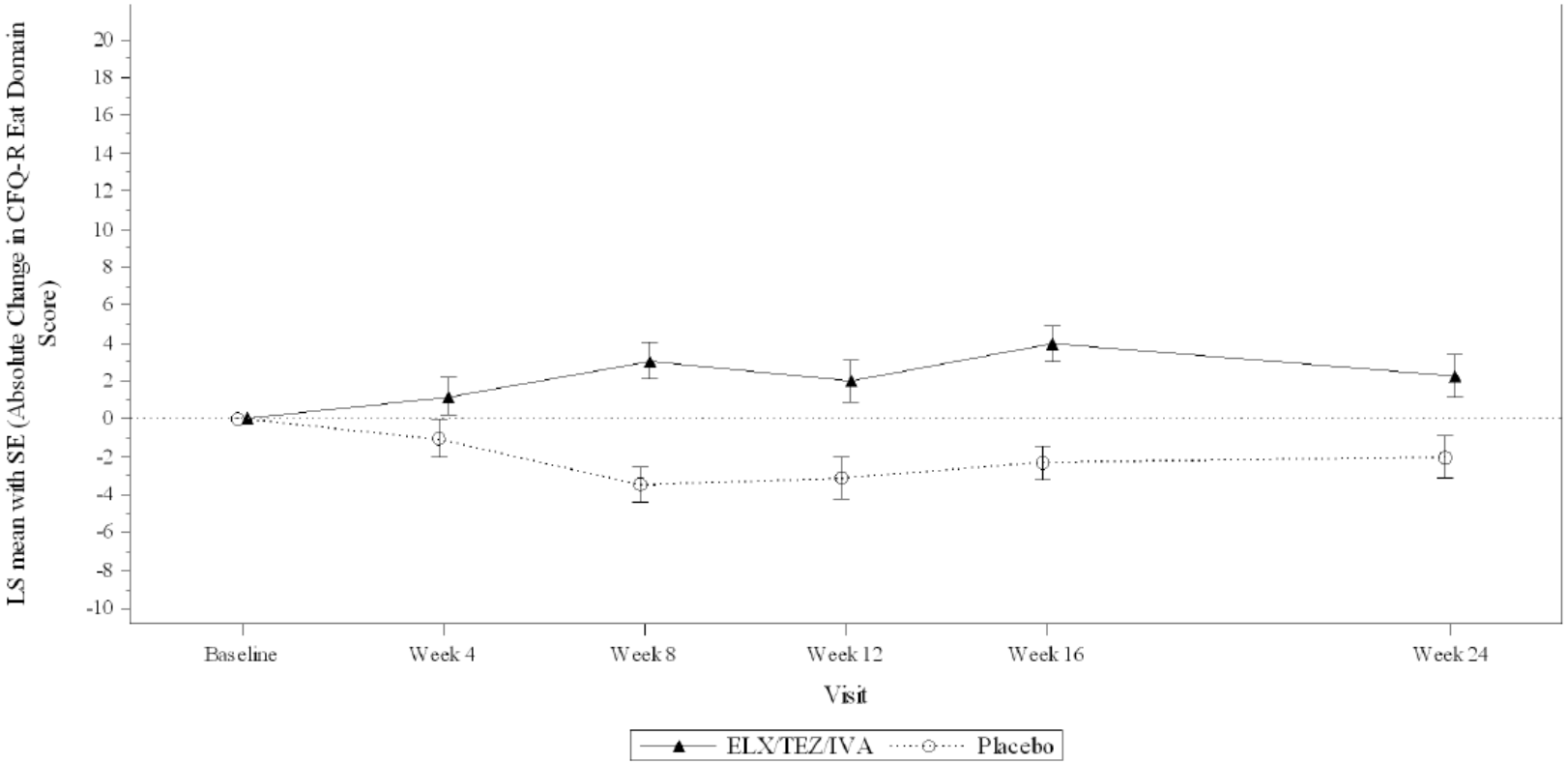


Abbildung 12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf

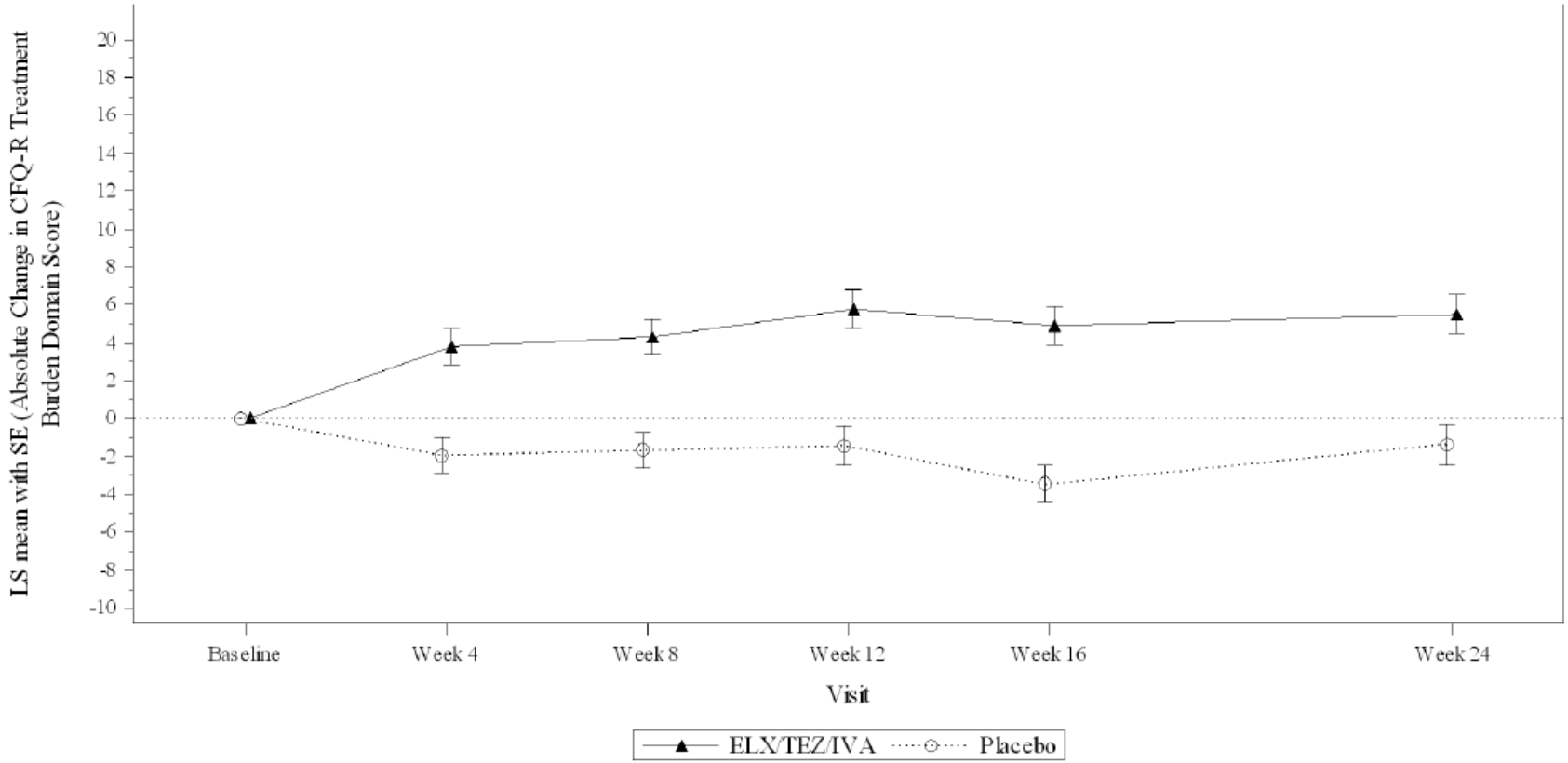


Abbildung 13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf

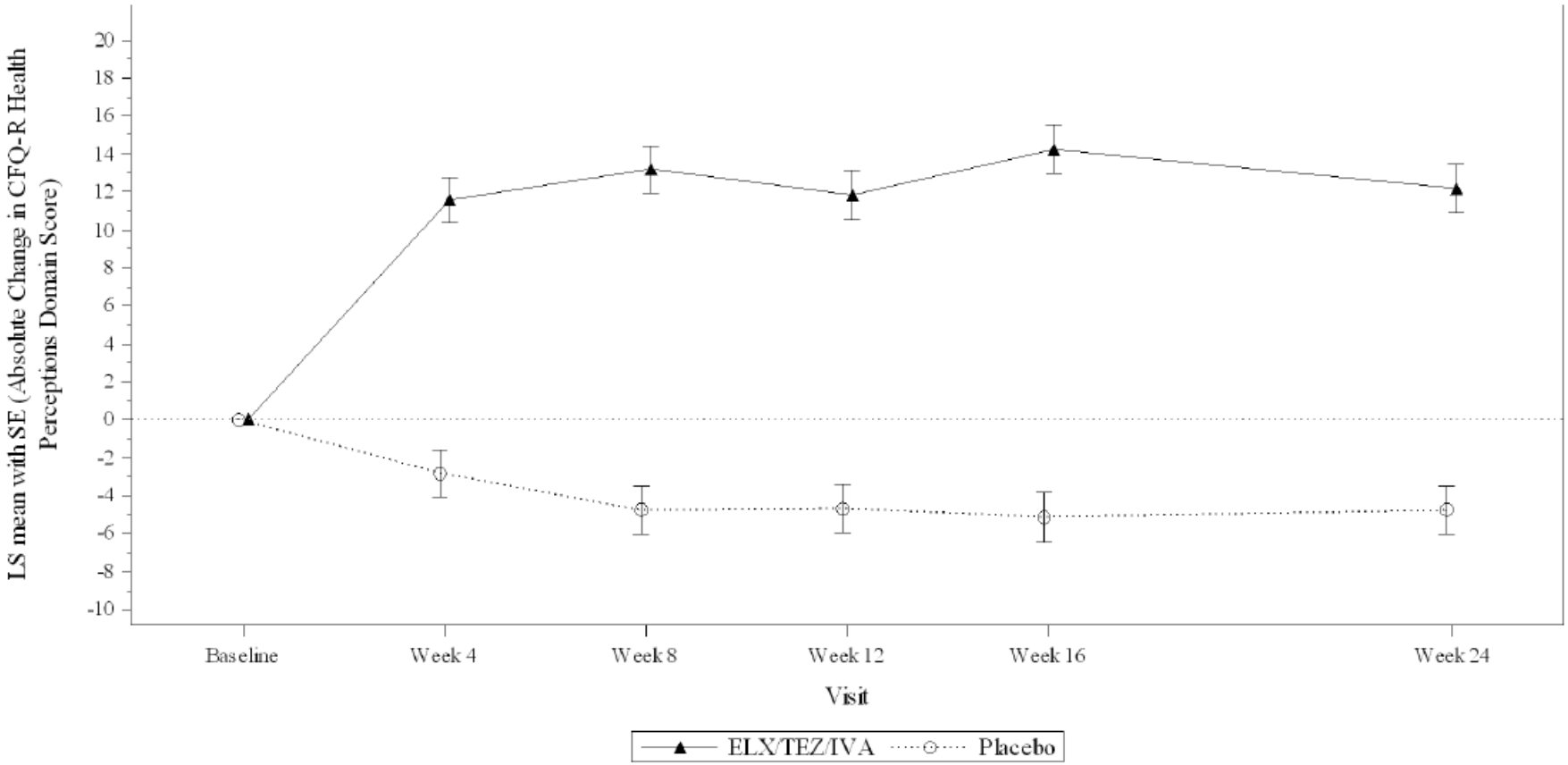


Abbildung 14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf

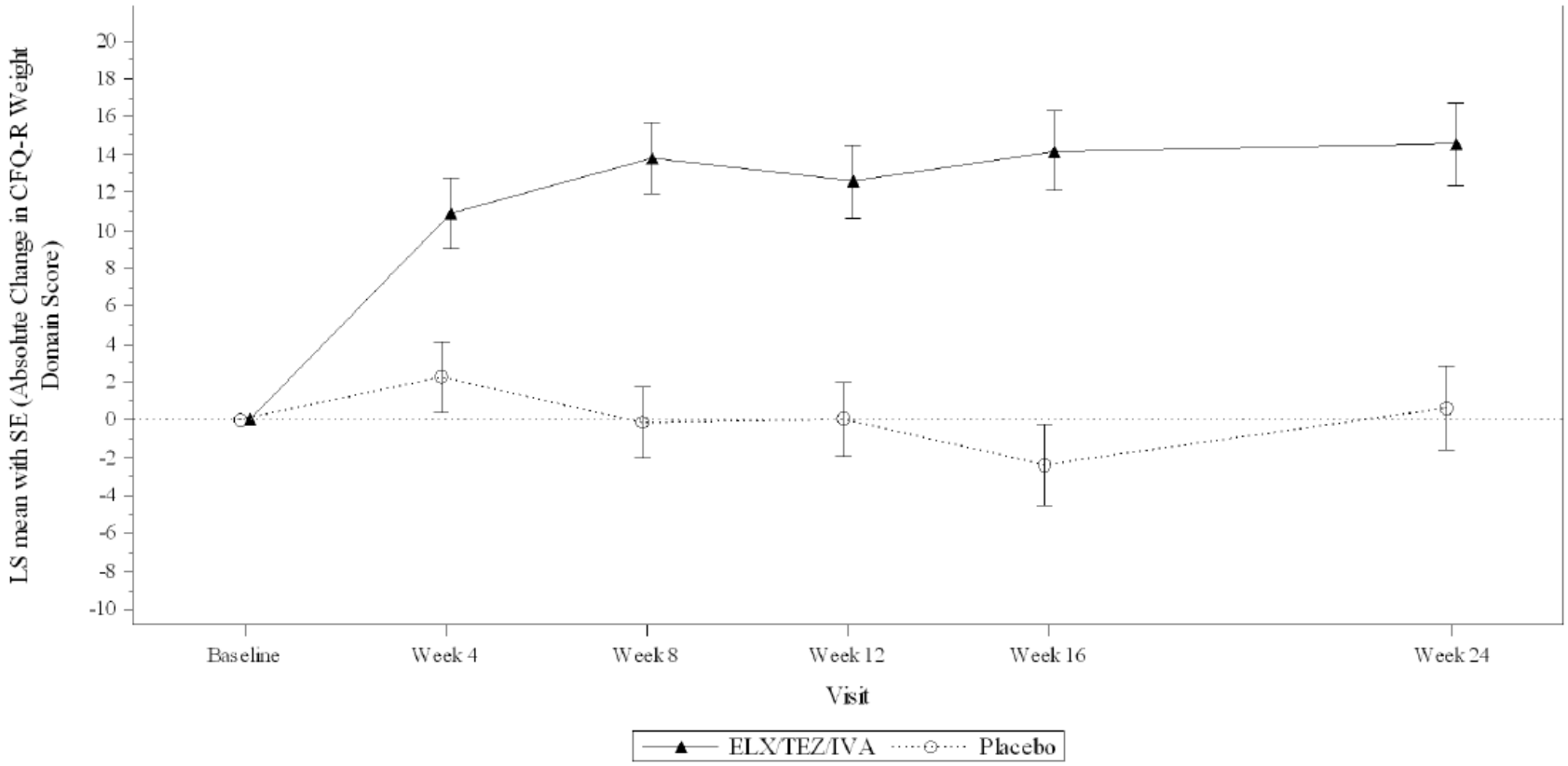


Abbildung 15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf

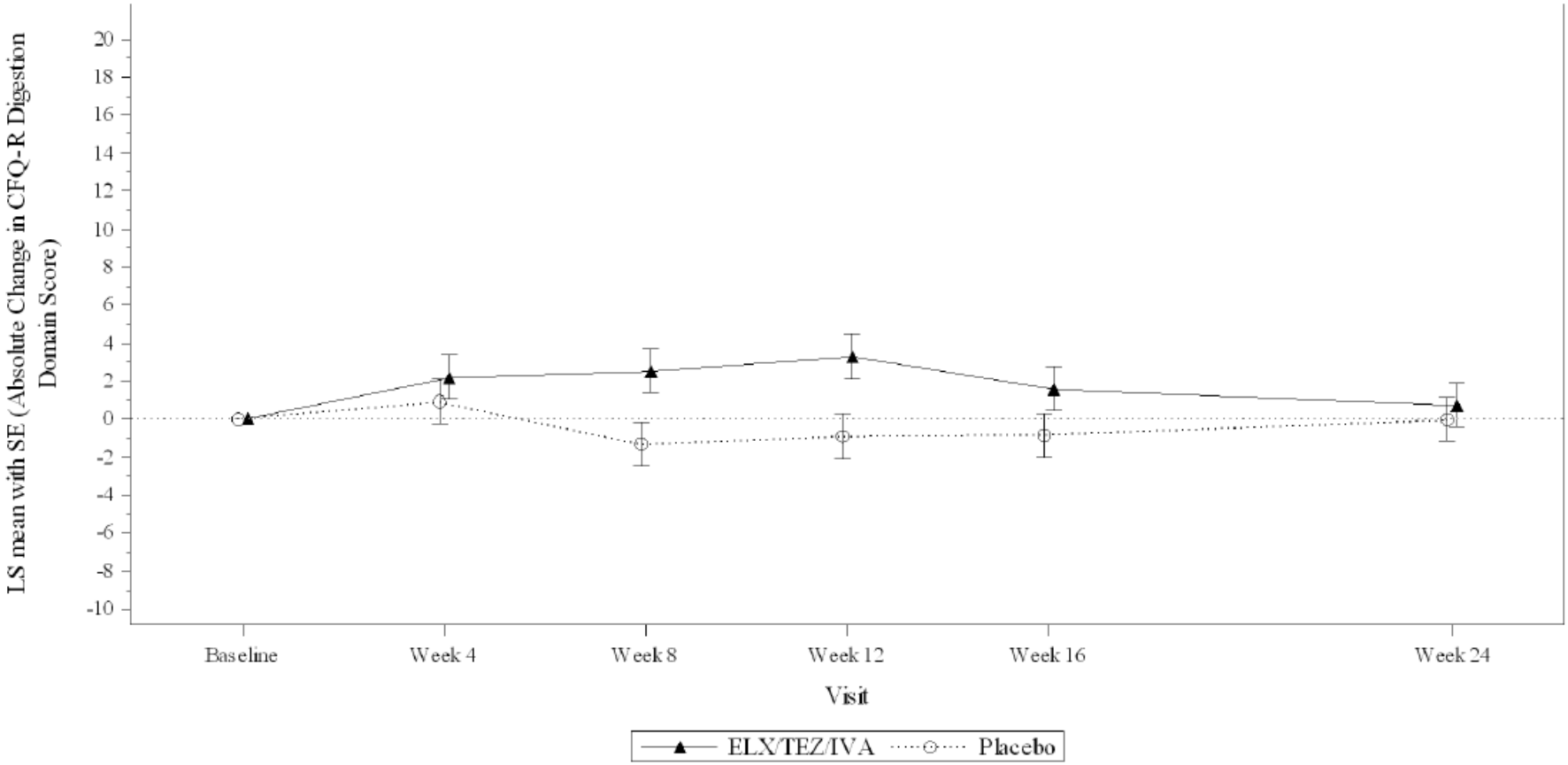


Abbildung 16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf

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.

4.3.1.3.12 Mortalität bis Woche 24 – 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 Mortalität bis Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 Mortalität bis Woche 24 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
VX17-445-102	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 24 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 Mortalität bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Responder, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	0 (0,0)	0 (0,0)	NA NA NA
Quelle: Tabelle 14.3.2.1 im Studienbericht Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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.

4.3.1.3.13 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 – 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 bis Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 (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*. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten. Unerwünschte Ereignisse, die als Todesfall oder mit dem MedDRA PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* kodiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet sind.

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 bis Woche 24 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
VX17-445-102	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 24 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 bis Woche 24 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	187 (92,6)	187 (93,0)	1,00 [0,94; 1,05], p=0,858 0,93 [0,44; 1,99], p=0,858 -0,5% [-5,5%; 4,6%], p=0,858
Quelle: Tabelle 3.1.1 in den Zusatzanalysen Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Raten aller aufgetretener unerwünschter Ereignisse sind in beiden Studienarmen vergleichbar hoch (ca. 93 %). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 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 4-58: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 24 (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: - das Ereignis bei mind. 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. Die entsprechenden Odds Ratios und Risikodifferenzen als Effektschätzer sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Safety Set.* Unerwünschte Ereignisse, die als Todesfall oder mit dem MedDRA PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* kodiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet sind.

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 nach SOC und PT bis Woche 24 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
VX17-445-102	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 24 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 nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX17-445-102	**Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)**		**Relatives Risiko[a]**
SOC **PT**	**IVA/TEZ/ELX** **N=202**	**PLA** **N=201**	**IVA/TEZ/ELX vs. PLA** **RR [95%-KI], p-Wert**
Infections and infestations			
any	104 (93%)	98 (93%)	1,06 [0,87; 1,28], p=0,584
Upper respiratory tract infection	24 (12%)	22 (11%)	1,09 [0,63; 1,87], p=0,768
Nasopharyngitis	22 (11%)	26 (13%)	0,84 [0,49; 1,43], p=0,527
Rhinitis	15 (7%)	11 (5%)	1,36 [0,64; 2,88], p=0,427
Influenza	14 (7%)	3 (1%)	**4,64 [1,36; 15,91], p=0,015**
Sinusitis	11 (5%)	8 (4%)	1,37 [0,56; 3,33], p=0,490
Viral upper respiratory tract infection	9 (4%)	4 (2%)	2,24 [0,70; 7,15], p=0,174
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
any	100 (50%)	129 (64%)	**0,77 [0,65; 0,92], p=0,003**
Sputum increased	40 (20%)	39 (19%)	1,02 [0,69; 1,52], p=0,920
Cough	34 (17%)	77 (38%)	**0,44 [0,31; 0,63], p<0,001**
Oropharyngeal pain	20 (10%)	25 (12%)	0,80 [0,46; 1,39], p=0,420
Nasal congestion	19 (9%)	15 (7%)	1,26 [0,66; 2,41], p=0,484
Rhinorrhoea	17 (8%)	6 (3%)	**2,82 [1,13; 7,00], p=0,026**
Productive cough	12 (6%)	16 (8%)	0,75 [0,36; 1,54], p=0,427
Haemoptysis	11 (5%)	28 (14%)	**0,39 [0,20; 0,76], p=0,006**
Respiration abnormal	9 (4%)	4 (2%)	2,24 [0,70; 7,58], p=0,174
Sinus congestion	7 (3%)	8 (4%)	0,87 [0,32; 2,36], p=0,785
Dyspnoea	5 (2%)	13 (6%)	0,38 [0,13; 1,05], p=0,063

Gastrointestinal disorders			
any	78 (39%)	58 (29%)	**1,34 [1,01; 1,77], p=0,040**
Diarrhoea	26 (13%)	14 (7%)	1,85 [0,99; 3,43], p=0,052
Abdomial pain	20 (10%)	12 (6%)	1,66 [0,83; 3,30], p=0,150
Nausea	16 (8%)	14 (7%)	1,14 [0,57; 2,27], p=0,715
Vomiting	12 (6%)	10 (5%)	1,19 [0,53; 2,70], p=0,670
Abdominal pain upper	9 (4%)	6 (3%)	1,49 [0,54; 4,12], p=0,439
Flatulence	9 (4%)	3 (1%)	2,99 [0,82; 10,87], p=0,097
Constipation	6 (3%)	12(6%)	0,50 [0,19; 1,30], p=0,154
Investigations			
any	66 (33%)	71 (35%)	0,93 [0,70; 1,21], p=0,575
Alanine aminotransferase increased	20 (10%)	7 (3%)	**2,84 [1,23; 6,57], p=0,015**
Aspartate aminotransferase increased	19 (9%)	4 (2%)	**4,73 [1,64; 13,65], p=0,004**
Blood creatinine phosphokinase increased	19 (9%)	9 (4%)	2,10 [0,97; 4,53], p=0,058
Blood bilirubin increased	10 (5%)	2 (1%)	**4,98 [1,10; 22,42], p=0,037**
C-reactive protein increased	7 (3%)	4 (2%)	1,74 [0,52; 5,86], p=0,370
Bacterial test positive	5 (2%)	10 (5%)	0,50 [0,17; 1,43], p=0,195
Nervous system disorders			
any	50 (25%)	40 (20%)	1,24 [0,86; 1,80], p=0,244
Headache	35 (17%)	30 (15%)	1,16 [0,74; 1,81], p=0,513
Dizziness	7 (3%)	2 (2%)	1,39 [0,45; 4,32], p=0,566
Skin and subcutaneous tissue disorders			
any	46 (23%)	29 (14%)	**1,58 [1,04; 2,41], p=0,034**
Rash	18 (9%)	9 (4%)	1,99 [0,92; 4,32], p=0,082
Acne	7 (3%)	3 (1%)	2,32 [0,61; 8,85], p=0,217
General disorders and administration site conditions			
any	33 (16%)	55 (27%)	**0,60 [0,41; 0,88], p=0,009**
Pyrexia	17 (8%)	19 (9%)	0,89 [0,48; 1,66], p=0,715
Fatigue	9 (4%)	20 (10%)	**0,45 [0,21; 0,96], p=0,039**
Malaise	6 (3%)	5 (2%)	1,19 [0,37; 3,85], p=0,767
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
any	27 (13%)	30 (15%)	0,90 [0,55; 1,45], p=0,654
Arthralgia	7 (3%)	6 (3%)	1,16 [0,40; 3,40], p=0,785
Myalgia	5 (2%)	5 (2%)	1,00 [0,29; 3,38], p=0,994
Musculoskeletal chest pain	3 (1%)	8 (4%)	0,37 [0,10; 1,39], p=0,141

Injury, poisoning and procedural complications any	20 (10%)	8 (4%)	**2,49 [1,12; 5,52], p=0,025**
Metabolism and nutrition disorders any Hypoglycaemia Decreased appetite	18 (9%) 9 (4%) 2 (1%)	15 (7%) 2 (1%) 9 (4%)	1,19 [0,62; 2,30], p=0,597 4,48 [0,98; 20,47], p=0,053 0,22 [0,05; 1,01], p=0,052
Psychiatric disorders any	13 (6%)	11 (5%)	1,18 [0,54; 2,56], p=0,683
Reproductive system and breast disorders any	12 (6%)	2 (1%)	**5,97 [1,35; 26,34], p=0,018**
Eye disorders any	8 (4%)	10 (5%)	-0,01 [-0,05; 0,03], p=0,623
Ear and labyrinth disorders any	7 (3%)	4 (2%)	1,74 [0,52; 5,86], p=0,370
Blood and lymphatic system disorders any	6 (3%)	5 (2%)	1,19 [0,37; 3,85], p=0,767
Renal and urinary disorders any	5 (2%)	10 (5%)	0,50 [0,17; 1,43], p=0,195

Quelle: Tabelle 3.1.1.1 in den Zusatzanalysen

[a] Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, N = Anzahl, IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, RR = Relatives Risiko

Für fünf SOC- bzw. PT-Kategorien liegen statistisch signifikant niedrigere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo vor:

- SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“ sowie
  - PT „*Cough*“
  - PT „*Haemoptysis*“
- SOC „*General disorders and administration site conditions*“ sowie
  - PT „*Fatigue*“.

Für neun SOC- bzw. PT-Kategorien liegen statistisch signifikant höhere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo vor:

- PT „*Influenza*“
- PT „*Rhinorrhoea*“
- SOC „*Gastrointestinal disorders*“
- PT „*Alanine aminotransferase increased*“
- PT „*Aspartate aminotransferase increased*“
- PT „*Blood bilirubin increased*“
- SOC „*Skin and subcutaneous tissue disorders*“
- SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“
- SOC „*Reproductive system and breast disorders*“.

Tabelle 4-61 gibt einen Überblick über die relativen Häufigkeiten der unter IVA/TEZ/ELX aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den SOC- bzw. PT-Kategorien, für die statistisch signifikant höhere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo auftraten. Die Darstellung ist unterteilt nach Schweregrad und Beziehung zur Studienmedikation.

Tabelle 4-61: Überblick über die relativen Häufigkeiten der unter IVA/TEZ/ELX aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in den SOC- bzw. PT-Kategorien, für die statistisch signifikant höhere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo auftraten

Studie VX17-445-102	**UE von Grad 3 oder 4**	**Schwer-wiegende UE**	**UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten**	**Mit der Studienmedikation assoziierte UE**	**Mit der Studienmedikation assoziierte, schwerwiegende UE**
PT „Influenza“	-	1,5%	-	-	-
PT „Rhinorrhoea“	-	-	-	2,0%	-
SOC „Gastro-intestinal disorders“	2,0%	1,5%	-	10,9%	0,5%
PT „Alanine aminotransferase increased“	1,0%	-	-	5,9%	-
PT „Aspartate aminotransferase increased“	1,0%	-	-	5,4%	-
PT „Blood bilirubin increased“	-	-	-	3,0%	-
SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“	0,5%	1,5%	0,5%	8,9%	1,0%
SOC „Injury, poisoning and procedural complications“	0,5%	1,0%	-	-	-
SOC „Reproductive system and breast disorders“	-	-	-	1,5%	-

Mit einem „-“ markierte Zellen beschreiben, dass keine UE aufgetreten sind.
[a] Ein Patient brach die Therapie aufgrund eines nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses mit dem PT „Rash“ ab.
Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, UE = Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse für den PT „Influenza“, den PT „Rhinorrhoea“, den PT „Blood bilirubin increased“ sowie die SOC „Reproductive system and breast disorders“ dieser neun SOC- bzw. PT-Kategorien traten nur in leichter oder mäßiger Ausprägung auf. Sie führten nicht zu einem Therapieabbruch, waren meist nicht mit der Studienmedikation assoziiert (bzw. nur unwahrscheinlich assoziiert) und waren keine mit der Studienmedikation assoziierten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Für den PT „Influenza“ traten bei 1,5% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Bei der SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ lagen ausschließlich unerwünschte Ereignisse vor, die nicht oder nur unwahrscheinlich mit der Studienmedikation assoziiert waren. Für den PT „Influenza“, den PT „Rhinorrhoea“, den PT „Blood bilirubin increased“ sowie die SOC „Reproductive system and breast disorders“ und die SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ scheint der beobachtete Effekt vermutlich auf zufällige Schwankungen zurückzuführen zu sein.

Für die SOC „Gastrointestinal disorders“, die PT für erhöhte Transaminasenwerte (PT „Alanine aminotransferase increased“, PT „Aspartate aminotransferase increased“), die SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“ sowie die SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ lagen bei ≤ 2% der Patienten unerwünschte Ereignisse von Grad 3 und keine unerwünschten Ereignisse von Grad 4 vor. Für die SOC „Gastrointestinal disorders“, die beiden PT für erhöhte Transaminasenwerte (Alaninaminotransferase increased, Aspartataminotransferase increased) sowie die SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ führten diese nicht zu einem Therapieabbruch. Für die PT für erhöhte Transaminasenwerte lagen gleichzeitig keine mit der Studienmedikation assoziierten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor. Diese beiden PT sind Bestandteil der im vorliegenden Modul 4 A als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse separat dargestellten Kategorie „erhöhte Transaminasenwerte“.

Bei der SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“ brach lediglich ein Patient die Therapie aufgrund eines nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses mit dem PT „Rash“ ab. Für die SOC „Gastrointestinal disorders“ und die SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“ lagen mit der Studienmedikation assoziierte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≤ 1% der Patienten vor.

Bei der Betrachtung auf SOC- bzw. PT-Ebene liegen statistisch signifikant niedrigere Ereignisraten im IVA/TEZ/ELX-Arm im Vergleich zu Placebo in fünf Kategorien und höhere Ereignisraten in neun Kategorien vor. Eine weitere Analyse der SOC und PT, für die im IVA/TEZ/ELX-Arm höhere Ereignisraten auftraten zeigt, dass schwere oder schwerwiegende Ereignisse nur in sechs der neun Kategorien und dann bei ≤ 2% der Patienten auftraten. Nur in einem Fall kam es zum Therapieabbruch (nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses mit dem PT „Rash“).

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 Grad 3 oder 4 bis Woche 24 – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 24 (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“. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Safety Set*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen, falls: - das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. Unerwünschte Ereignisse, die als Todesfall oder mit dem MedDRA PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* kodiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet sind.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 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
VX17-445-102	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 24 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	19 (9,4)	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53], p=0,058 2,21 [0,98; 5,02], p=0,057 4,9% [-0,01%; 9,9%], p=0,050

Quelle: Tabelle 3.1.2 in den Zusatzanalysen

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

Die Raten unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder 4 sind generell niedrig. Dabei sind sie im IVA/TEZ/ELX-Arm höher als unter Placebo (9 % vs. 5 %). Dieser 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.

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

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe 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 (hier ausgeschlossen) 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*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen, falls: - das Ereignis bei mind. 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist ODER - die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt UND bei mind. 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. Unerwünschte Ereignisse, die als Todesfall oder mit dem MedDRA PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* kodiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet sind.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 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**
VX17-445-102	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 24 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	20 (9,9)	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33], p=0,496 1,27 [0,64; 2,53], p=0,495 1,9% [-3,6%; 7,5%], p=0,494

Quelle: Tabelle 3.1.3 in den Zusatzanalysen

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

Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind generell niedrig und zwischen den Behandlungsarmen gut vergleichbar. Der numerische Unterschied (10 % vs. 8 %) 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.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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 4-68: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 24 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Safety Set*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen in Anhang 4-G zu entnehmen. Unerwünschte Ereignisse, die mit dem MedDRA PT *infective exacerbations of cystic fibrosis* kodiert sind, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet sind.

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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
VX17-445-102	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 24, 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 4-70: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	2 (1,0)	0 (0,0)	NA NA 1,00% [-0,4%; 2,4%], p=0,155

Quelle: Tabelle 3.1.4 in den Zusatzanalysen

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

Es haben nur sehr wenige Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Im IVA/TEZ/ELX-Arm waren es zwei Patienten, im Placebo-Arm keiner.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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 4-71: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit einem der folgenden MedDRA *Preferred Terms* (Version 22.0) kodiert wurde: 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. 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*. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) 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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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
VX17-445-102	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: 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 4-73: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	22 (10,9)	8 (4,0)	2,74 [1,25; 6,00], p=0,012 2,95 [1,28; 6,79], p=0,011 6,9% [1,8%; 12,0%], p=0,008

Quelle: Tabelle 3.1.4 in den Zusatzanalysen

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

Die Ereignisraten sind im IVA/TEZ/ELX-Arm höher als unter Placebo (11 % vs. 4 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,012). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei zwei Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm auf (jeweils Grad 3) und bei keinem Patienten im Placebo-Arm. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei keinem Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm und bei einem Patienten im Placebo-Arm auf. Keines der Ereignisse führte zum Therapieabbruch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
VX17-445-102	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 24 (plus 28-tägiger Safety Follow-Up Periode) gemeldet wurde, das mit dem folgenden MedDRA *Preferred Term* (Version 22.0) kodiert wurde: 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. 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*. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) 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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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**
VX17-445-102	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 4-76: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: 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 OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17-445-102	202	201	22 (10,9)	13 (6,5)	1,68 [0,87; 3,25], p=0,120 1,77 [0,86; 3,61], p=0,119 4,4% [-1,1%; 9,9%], p=0,114

Quelle: Tabelle 3.1.6 in den Zusatzanalysen

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

Die Ereignisraten sind im IVA/TEZ/ELX-Arm etwas höher als unter Placebo (11 % vs. 7 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Bei einem Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm führte dies zum Therapieabbruch.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.20 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX17-445-102 analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- FEV_1% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- Alter zum Zeitpunkt des Screening (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien)

Für den primären Studienendpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen“ waren weitere Subgruppenanalysen a priori geplant, deren Ergebnisse in diesem Dossier zusätzlich dargestellt sind. Diese Analysen wurden für die folgenden Subgruppenfaktoren durchführt:

- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Dornase alfa (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren (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_1% 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 Subgruppenanalyen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (47) 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 -77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Baseline FEV_1%**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen				
VX17-445-102	●	●	●	●
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse				
VX17-445-102	○	○	○	○
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen				
VX17-445-102	○	○	○	○
Mortalität bis Woche 24				
VX17-445-102	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24				
VX17-445-102	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT				
VX17-445-102	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24				
VX17-445-102	○	○	○	○

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24				
VX17-445-102	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten				
VX17-445-102	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte				
VX17-445-102	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag				
VX17-445-102	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. weitere Abkürzungen: FEV_1% = 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_1%) über 24 Wochen“ 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 -78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Studienendpunkt

Endpunkt Studie	**Inhalation von Antibiotika[a]**	**Einnahme von Dornase alpha[a]**	**Inhalation von Bronchodilatatoren[a]**	**Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung[a]**	**Inhalation von Corticosteroiden[a]**	**Einnahme von Azithromycin[a]**	**Infektion mit Pseudomonas aeruginosa[b]**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen							
VX17-445-102	●	●	●	●	●	●	●

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
[a] jeweils vor Studienbeginn
[b] während der letzten zwei Jahre vor Screening
Abkürzung: FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79 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 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie VX17-445-102 und für die Effektmodifikatoren Baseline FEV_1%, Alter, Geschlecht und Region

Endpunkt Studie	**Baseline FEV_1%**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,170	p=0,658	p=0,950	p=0,374
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,212	**p=0,009**	p=0,509	p=0,942
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24				
VX17-445-102	p=0,447	p=0,479	p=0,673	p=0,404
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24				
VX17-445-102	p=0,731	p=0,449	p=0,630	p=0,788
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,329	**p=0,014**	**p<0,001**	p=0,352
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (jedwede pulmonale Exazerbation)				
VX17-445-102	p=0,581	p=0,271	p=0,762	p=0,111
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung)				
VX17-445-102	p=0,631	p=0,358	p=0,361	p=0,283
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe)				
VX17-445-102	p=0,538	p=0,869	p=0,130	p=0,147
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,350	p=0,182	p=0,916	p=0,185
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,728	p=0,445	p=0,431	p=0,257
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen				
VX17-445-102	p=0,687	p=0,822	p=0,235	p=0,168
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen (absolute Änderung)				
VX17-445-102	p=0,210	**p=0,031**	p=0,738	p=0,137

Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen (Responderanalyse)				
VX17-445-102	p=0,143	p=0,469	p=0,509	p=0,726
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (körperliches Wohlbefinden)				
VX17-445-102	**p=0,010**	**p<0,001**	p=0,087	p=0,670
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Rollenfunktion)				
VX17-445-102	p=0,237	p=0,670	p=0,910	p=0,447
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Vitalität)				
VX17-445-102	**p=0,003**	p=0,159	p=0,656	p=0,839
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Gefühlslage)				
VX17-445-102	p=0,139	p=0,091	p=0,100	p=0,568
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (soziale Einschränkungen)				
VX17-445-102	p=0,396	p=0,001	p=0,205	p=0,408
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Körperbild)				
VX17-445-102	p=0,121	p=0,592	p=0,430	p=0,074
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Essstörungen)				
VX17-445-102	**p=0,035**	p=0,178	p=0,998	p=0,962
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Therapiebelastung)				
VX17-445-102	p=0,921	**p=0,042**	p=0,497	p=0,301
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (subjektive Gesundheitseinschätzung)				
VX17-445-102	**p=0,024**	p=0,368	p=0,213	p=0,266
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Gewichtsprobleme)				
VX17-445-102	**p=0,039**	**p=0,004**	p=0,435	p=0,561
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (gastrointestinale Symptome)				
VX17-445-102	p=0,074	p=0,983	**p=0,046**	p=0,519
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24				
VX17-445-102	p=0,512	p=0,174	p=0,589	p=0,149
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT[a]				
VX17-445-102	-	-	-	-

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24				
VX17-445-102	p=0,641	p=0,438	p=0,490	p=0,129
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24				
VX17-445-102	p=0,060	p=0,889	p=0,561	p=0,187
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte				
VX17-445-102	p=0,315	p=0,741	p=0,791	p=0,136
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag				
VX17-445-102	p=0,878	p=0,201	p=0,504	p=0,055

Quelle: Zusatzanalysen

[a] Interaktionstests auf SOC- und PT-Ebene siehe Tabelle 4-94 bzw. Tabelle 3.2.1.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: FEV_1% = 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_1%) über 24 Wochen“ 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 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den primären Studienendpunkt für Studie VX17-445-102 und für die übrigen a priori geplanten Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	**Inhalation von Antibiotika[a]**	**Einnahme von Dornase alpha[a]**	**Inhalation von Bronchodilatatoren[a]**	**Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung[a]**	**Inhalation von Corticosteroiden[a]**	**Einnahme von Azithromycin[a]**	**Infektion mit Pseudomonas aeruginosa[b]**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen							
VX17-445-102	p=0,553	p=0,281	p=0,237	p=0,912	p=0,624	p=0,154	p=0,539

Quelle: Tabelle 2.2.1.1 in den Zusatzanalysen
[a] jeweils vor Studienbeginn
[b] während der letzten zwei Jahre vor Screening
Abkürzung: FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent

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.

4.3.1.3.20.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT

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

4.3.1.3.20.2 Subgruppenanalysen: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen – RCT

Für den Faktor Alter liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,009). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Responder, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
< 18 Jahre					
VX17-445-102	56	60	38 (67,9)	7 (11,7)	5,80 [2,89; 11,63], p<0,001 27,02 [8,35; 87,50], p<0,001 NA
≥ 18 Jahre					
VX17-445-102	144	143	83 (57,6)	1 (0,7)	82,85 [11,70; 586,86], p<0,001 210,67 [28,46; 1559,4], p<0,001 NA

Quelle: Tab. 2.2.2.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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_1% und Geschlecht

In beiden Subgruppen ist die Responderrate im IVA/TEZ/ELX-Arm jeweils um ca. 56-57 % höher als unter Placebo, wobei die Raten in der Subgruppe der jüngeren Patienten in beiden Therapiearmen jeweils um ca. 10 % höher liegen. Der Effekt ist in beiden Altersgruppen jeweils statistisch signifikant (p<0,001). Es wird davon ausgegangen, dass die Effekte als gleichgerichtet anzusehen sind und der Unterschied lediglich darin besteht, dass bei den jüngeren Patienten unter Studienbedingungen noch zusätzliche Verbesserungen möglich waren, die jedoch in beiden Armen vergleichbar sind. Dieser „Studieneffekt“ fällt bei den Patienten ab 18 Jahren in beiden Armen weg, weshalb keine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen festzustellen ist.

4.3.1.3.20.3 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.

4.3.1.3.20.4 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.

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

Für die Faktoren Alter und Geschlecht liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,014 bzw. p<0,001). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen [mmol/l] Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
< 18 Jahre							
VX17-445-102						-47,25	-3,56
IVA/TEZ/ELX	56	104,79±8,83	53	52,55±20,47	-52,53±21,94	[-51,16; -44,15]	[-4,15; -2,96]
PLA	58	104,66±10,76	55	104,35±9,49	-0,98±7,60	p<0,001	p<0,001
≥ 18 Jahre							
VX17-445-102						-39,71	-3,02
IVA/TEZ/ELX	143	101,32±12,74	132	59,98±22,12	-41,46±23,12	[-42,73; -36,68]	[-3,37; -2,68]
PLA	143	102,23±9,30	135	101,64±9,52	-0,63±8,10	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.5.2 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen [mmol/l] Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
männlich							
VX17-445-102						-36,67	-3,01
IVA/TEZ/ELX	103	102,99±12,16	99	63,03±17,37	-40,07±20,42	[-39,98; -33,35]	[-3,41; -2,61]
PLA	105	101,91±9,46	103	101,91±9,46	-0,95±7,98	p<0,001	p<0,001
weiblich							
VX17-445-102						-47,45	-3,54
IVA/TEZ/ELX	96	101,56±11,53	86	51,90±24,90	-49,88±25,30	[-51,25; -43,65]	[-4,00; -3,09]
PLA	96	103,07±10,75	87	103,03±9,70	-0,48±7,93	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.5.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

Bei den jüngeren Patienten ist der adjustierte Effekt um ca. 7,5 mmol/l höher als bei den älteren Patienten. Der Effekt der Schweißchlorid-Senkung ist in beiden Altersgruppen statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p<0,001$).

Bei den weiblichen Patienten ist der adjustierte Behandlungseffekt um ca. 10 mmol/l höher als bei den männlichen Patienten. Der Effekt ist in beiden Subgruppen statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX ($p<0,001$).

Für beide Subgruppenanalysen liegt keine qualitative Interaktion vor; es bestehen lediglich numerische Unterschiede bezüglich des überzeugenden Gesamteffekts der Schweißchloridsenkung unter IVA/TEZ/ELX, die unter Placebo nicht stattfindet. Zusammenfassend wird der Behandlungseffekt der Schweißchloridsenkung unter IVA/TEZ/ELX vs. PLA als gleichgerichtet interpretiert.

4.3.1.3.20.6 Subgruppenanalysen: Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

4.3.1.3.20.7 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

4.3.1.3.20.8 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

4.3.1.3.20.9 Subgruppenanalysen: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

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

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

Für den Faktor Alter liegt für die absolute Änderung der Punktzahl ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,031). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt sowie die graphischen Verläufe im Anschluss.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Atemwegssystem“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**
	Baseline		**Woche 24**			**Mittlere Änderung über 24 Wochen**
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
< 18 Jahre						
VX17-445-102						15,63
IVA/TEZ/ELX	56	74,11±17,47	54	89,40±13,94	15,69±16,34	[10,75; 20,51]
PLA	60	78,94±15,24	60	78,10±16,48	-0,83±14,79	p<0,001
≥ 18 Jahre						
VX17-445-102						22,08
IVA/TEZ/ELX	144	66,01±16,19	143	83,60±16,43	17,47±19,14	[18,80; 25,37]
PLA	143	66,22±17,44	142	62,91±19,48	-3,15±17,04	p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

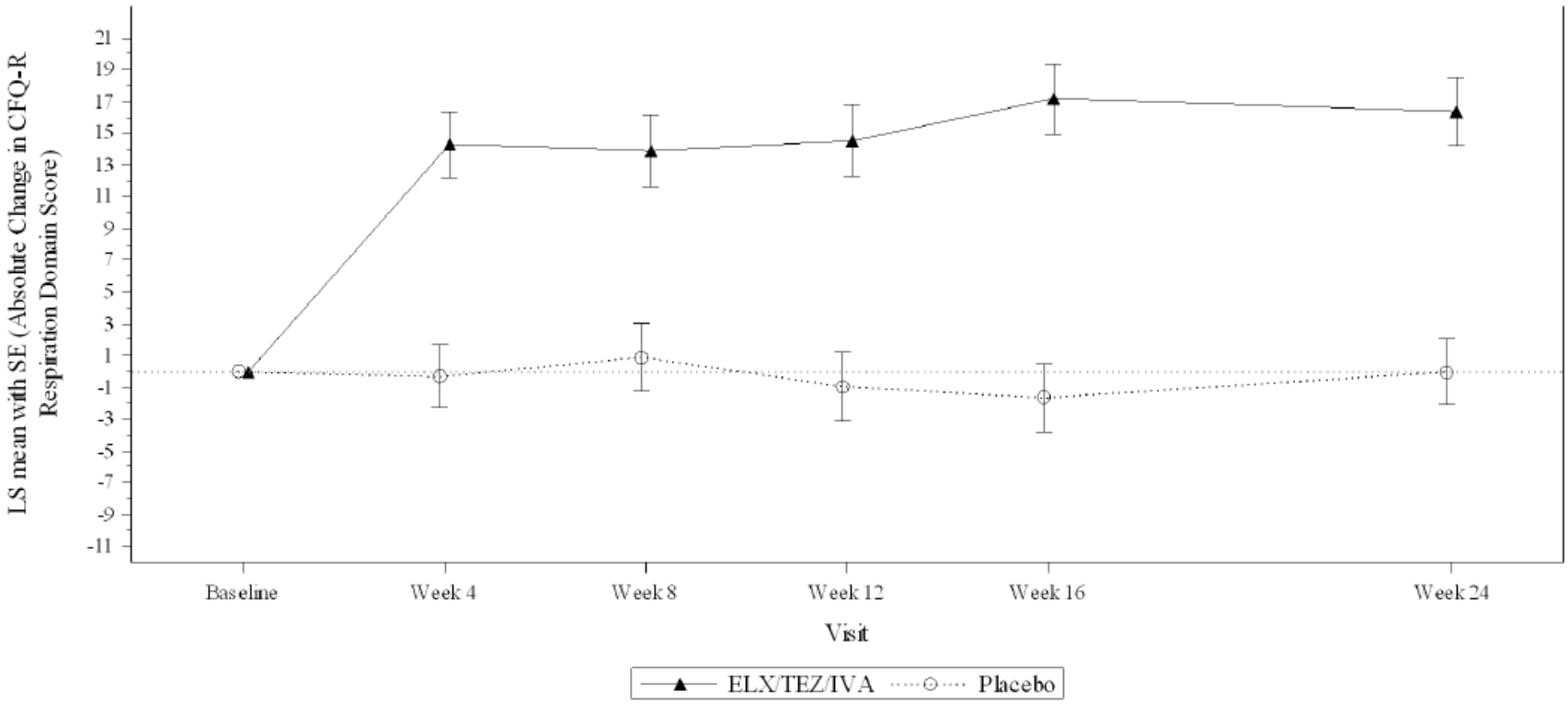


Abbildung 17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre

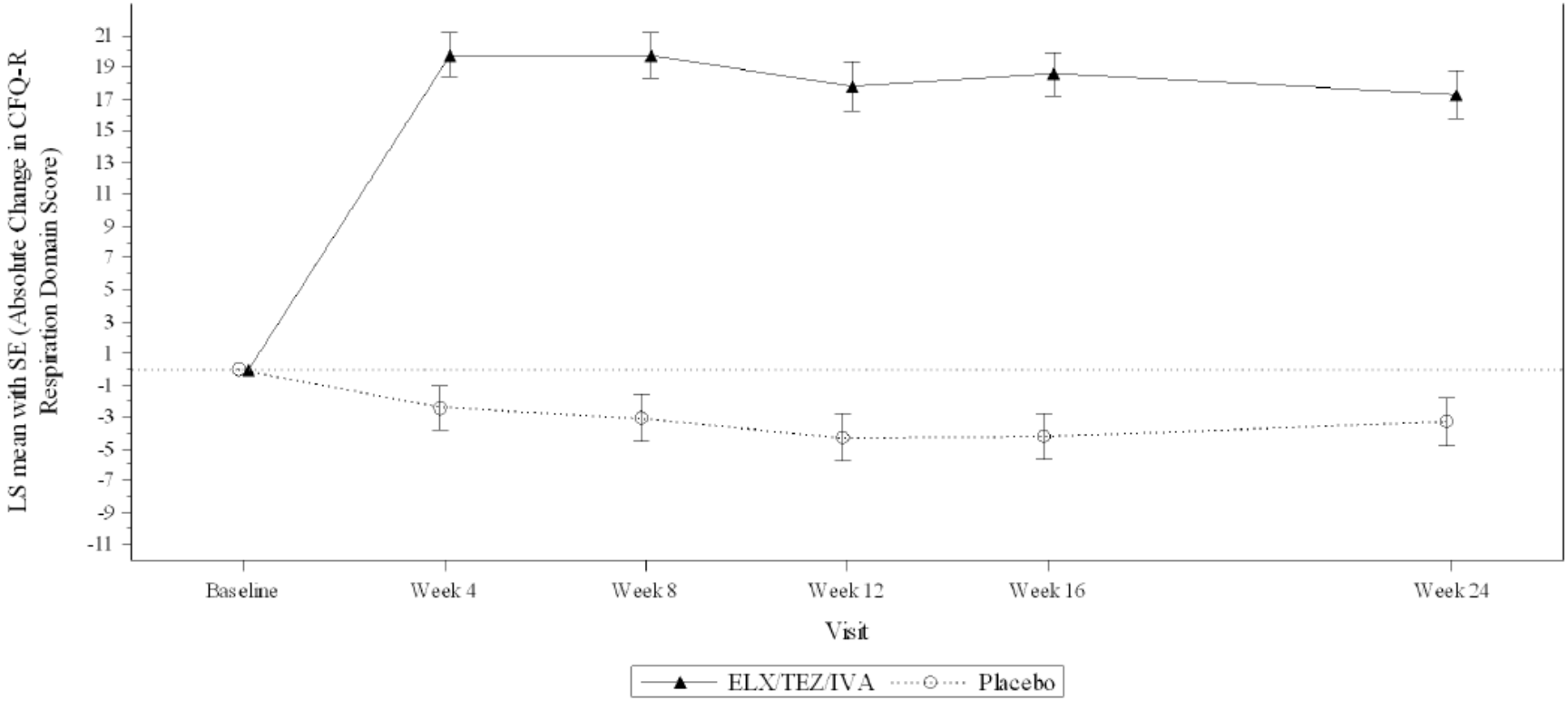


Abbildung 18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre

Die mittleren, placebo-adjustierten Effekte sind bei beiden Subgruppen – Patienten < 18 Jahre und Patienten ≥ 18 Jahre – mit über 15 bzw. 22 Punkten deutlich über der MCID (diese beträgt 4 Punkte) für diese Domäne. Bei den älteren Patienten ist der adjustierte Effekt der Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R noch um ca. 5,5 Punkte größer, als bei den jüngeren Patienten. Der Effekt ist in beiden Altersgruppen statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001). Es ist zu beachten, dass die Scores zwischen den Alters-Strata bereits zu Baseline einen Unterschied aufweisen, der sich plausibel aus der mit dem Alter progressiven Einschränkung der Lebensqualität hinsichtlich des Atmungssystems erklärt. Als Trend kann man feststellen, dass bereits schwerer eingeschränkte Patienten sogar in einem gewissen Ausmass noch stärker von der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX profitieren als die weniger stark eingeschränkten, jüngeren Patienten. Hierbei könnte es sich um einen Ceiling-Effekt handeln, da die jüngeren Patienten durch die Behandlung im Mittel fast 90 von 100 möglichen Punkten erreichen. In der Gesamteinschätzung wird von einem gleichgerichteten Effekt ausgegangen.

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

Für den Faktor Baseline FEV_1% liegt jeweils für die Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Essstörungen“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,010, p=0,003, p=0,035, p=0,024 bzw. p=0,039); für den Faktor Alter jeweils in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Therapiebelastung“ und „Gewichtsprobleme“ (p<0,001, p=0,042 bzw. p=0,004); für den Faktor Geschlecht in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ (p=0,046).

Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt sowie die graphischen Verläufe jeweils im Anschluss.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
FEV_1% < 70%							
VX17-445-102						14,94	1,11
IVA/TEZ/ELX	132	72,16±22,03	132	83,58±20,35	11,42±18,14	[11,69; 18,18]	[0,85; 1,36]
PLA	136	72,19±23,02	136	67,73±27,13	-4,46±16,27	p<0,001	p<0,001
FEV_1% ≥ 70%							
VX17-445-102						7,60	0,65
IVA/TEZ/ELX	68	85,05±18,31	66	89,08±15,99	3,70±16,12	[3,62; 11,59]	[0,30; 1,00]
PLA	67	85,07±15,09	67	81,20±20,25	-3,88±13,81	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, PLA = Placebo + 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), Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

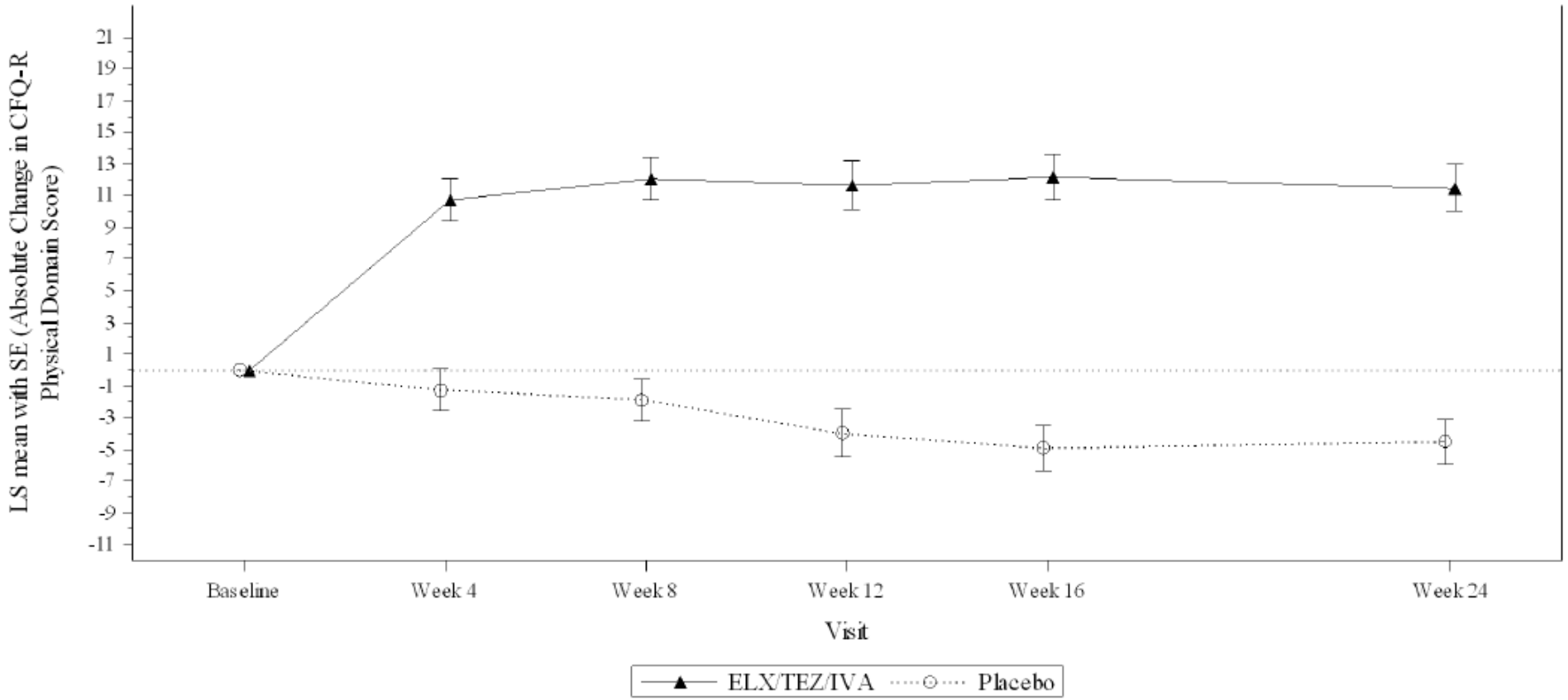


Abbildung 19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\%$ < 70%

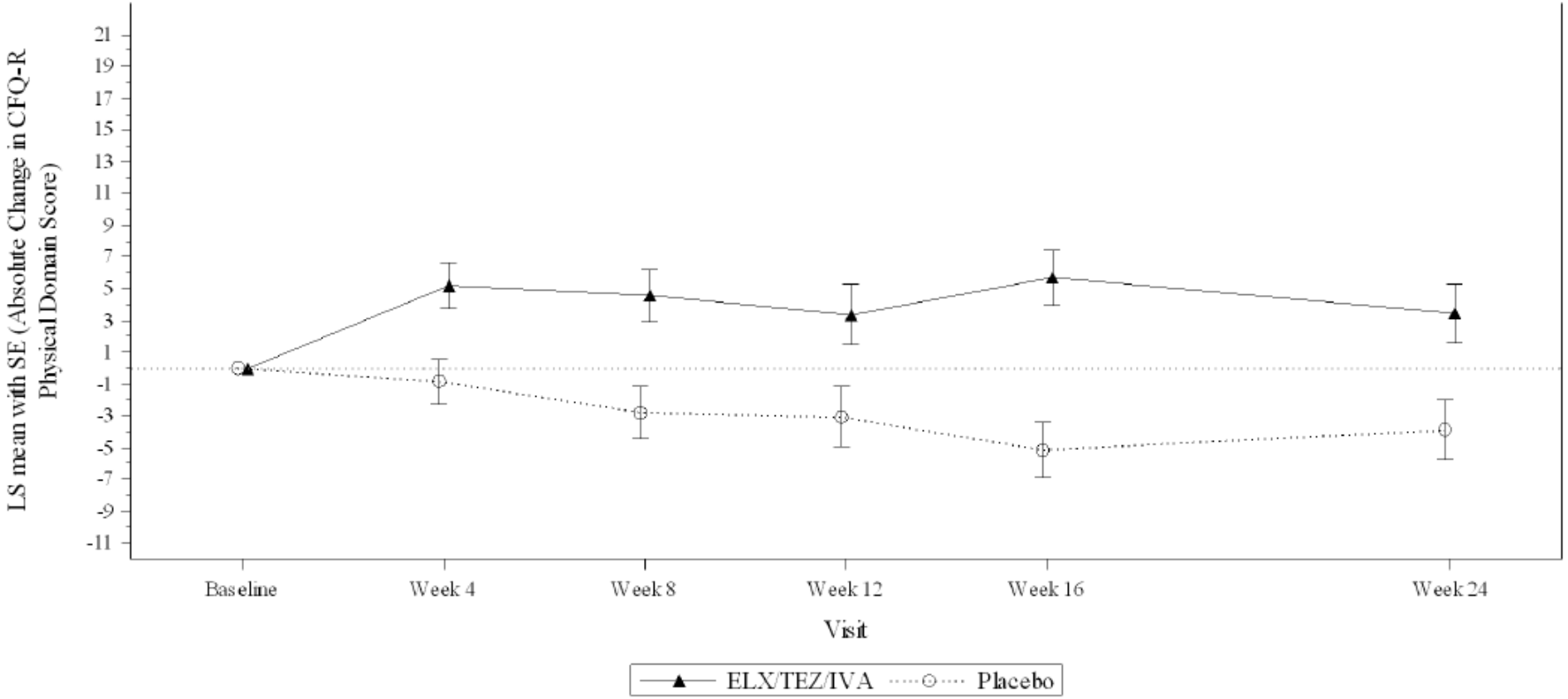


Abbildung 20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% \geq 70\%$

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
< 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 56 60	 81,32±21,80 83,91±16,22	 55 60	 87,32±16,52 85,09±17,62	 6,24±12,47 1,18±11,72	4,01 [0,48; 7,54] p=0,026	0,40 [0,03; 0,77] p=0,035
≥ 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 144 143	 74,68±21,41 73,31±22,79	 143 143	 84,67±20,07 66,75±26,81	 9,85±19,45 -6,56±16,30	15,89 [12,71; 19,07] p<0,001	1,15 [0,90; 1,40] p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

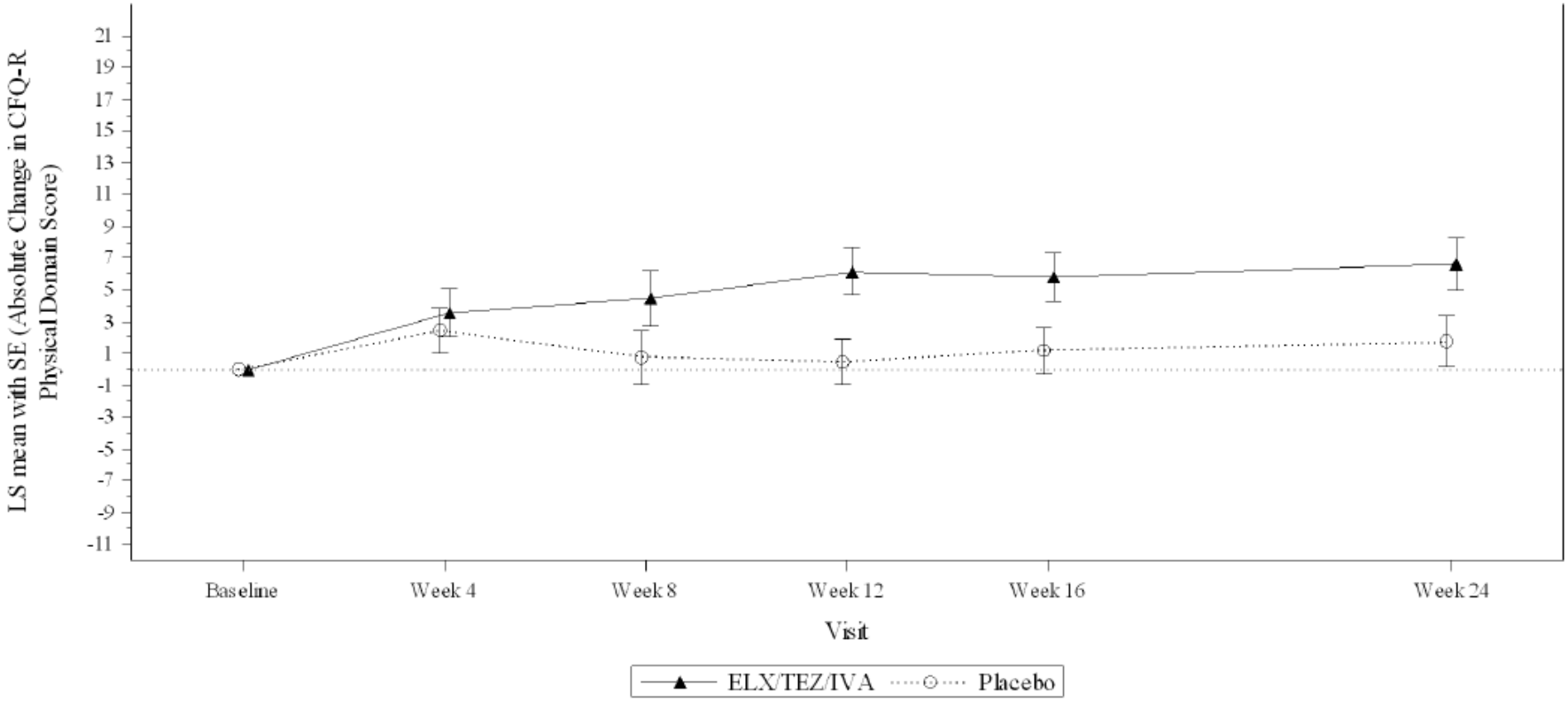


Abbildung 21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre

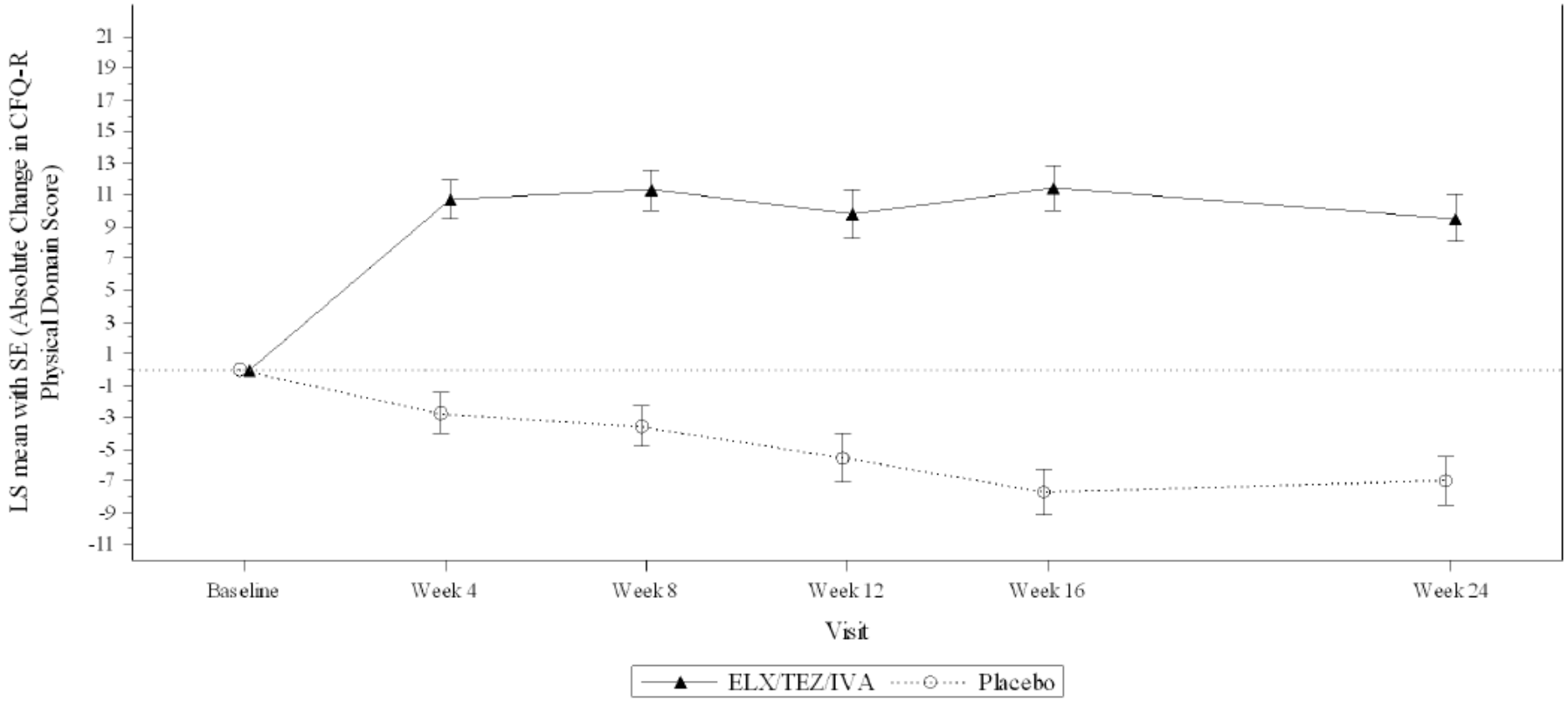


Abbildung 22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Vitalität“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
FEV_1% < 70%							
VX17-445-102						15,90	1,19
IVA/TEZ/ELX	126	60,52±16,84	126	69,51±18,23	8,99±16,79	[12,59; 19,21]	[0,92; 1,47]
PLA	121	63,36±19,59	122	58,33±20,47	-5,10±16,58	p<0,001	p<0,001
FEV_1% ≥ 70%							
VX17-445-102						6,73	0,55
IVA/TEZ/ELX	59	67,66±16,67	58	69,25±21,47	1,58±18,57	[2,30; 11,17]	[0,18; 0,92]
PLA	58	64,66±15,24	59	60,17±20,42	-5,03±12,68	p=0,003	p=0,004

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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), Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

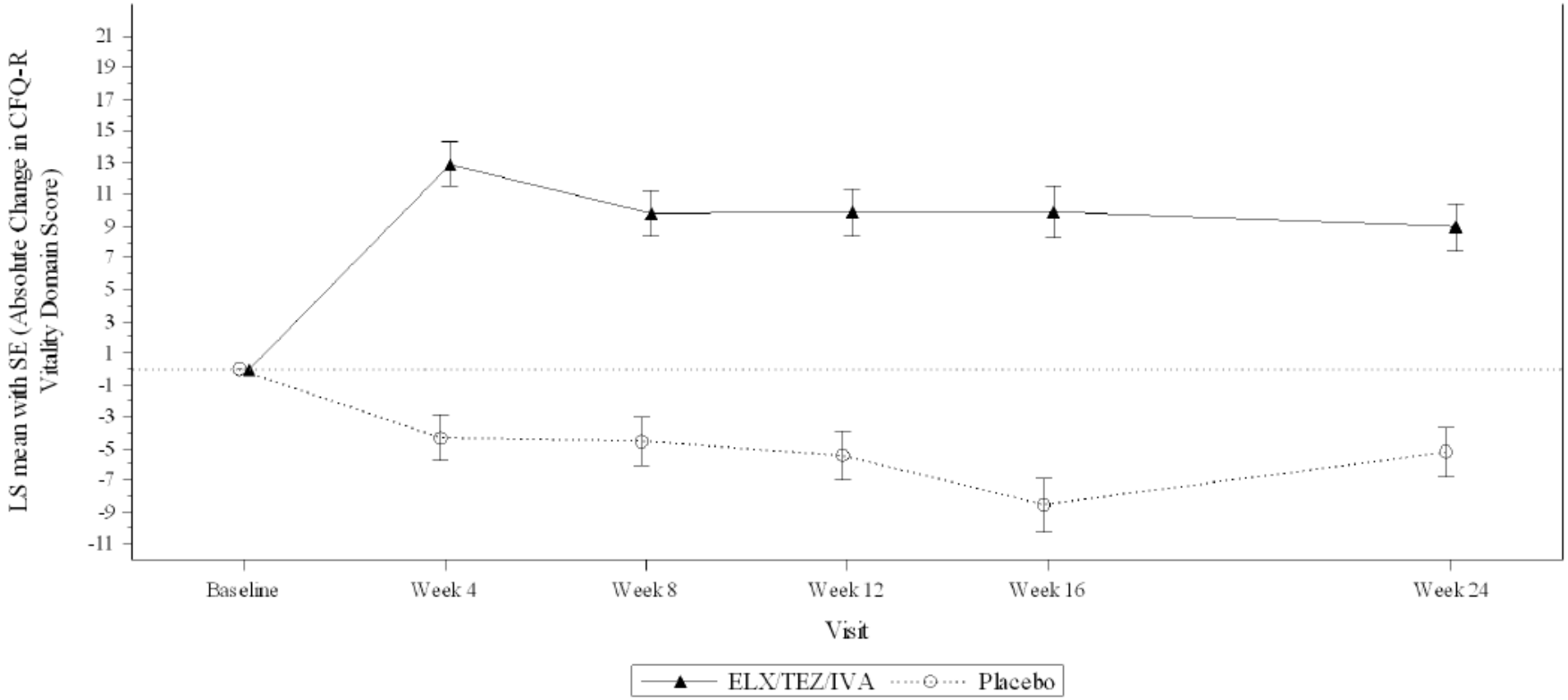


Abbildung 23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% < 70\%$

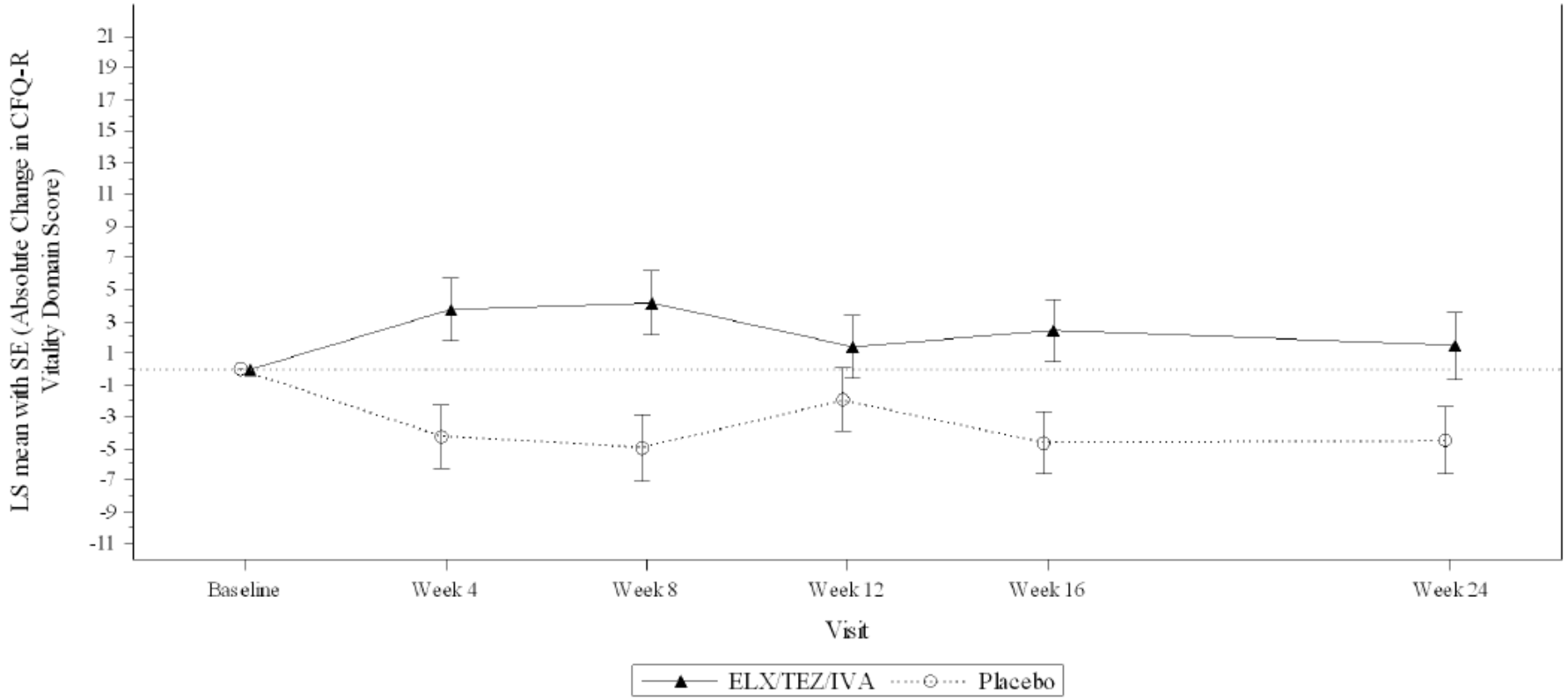


Abbildung 24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: $FEV_1\% \geq 70\%$

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Essstörungen“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
FEV_1% < 70%							
VX17-445-102						6,50	0,50
IVA/TEZ/ELX	132	87,96±19,37	132	92,17±16,40	4,21±17,98	[3,37; 9,63]	[0,26; 0,74]
PLA	136	87,17±19,45	136	85,29±20,55	-1,88±16,59	p<0,001	p<0,001
FEV_1% ≥ 70%							
VX17-445-102						1,54	0,20
IVA/TEZ/ELX	68	93,95±14,03	66	92,09±15,07	-0,85±10,95	[-1,08; 4,15]	[-0,14; 0,54]
PLA	67	93,03±12,05	67	90,71±15,67	-2,32±10,86	p=0,247	p=0,247

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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), Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

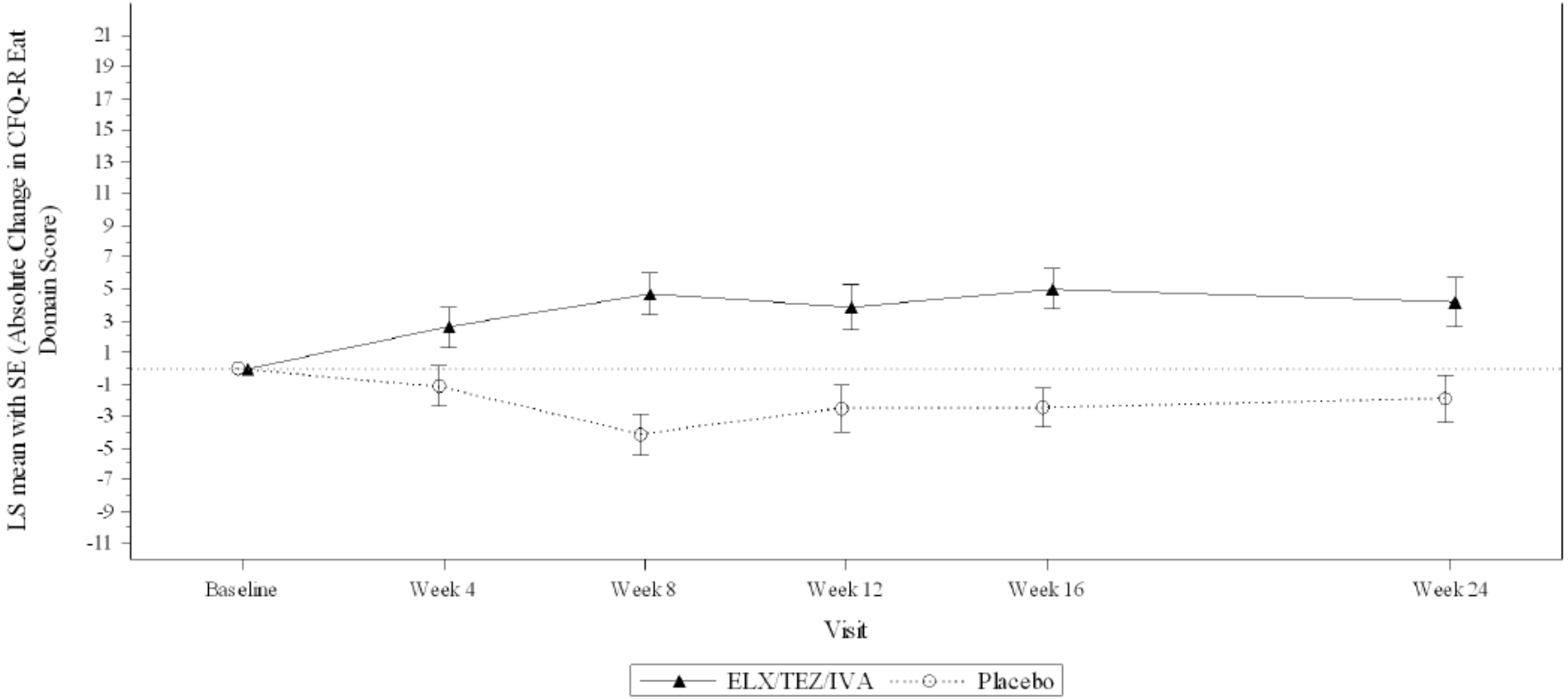


Abbildung 25: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70%

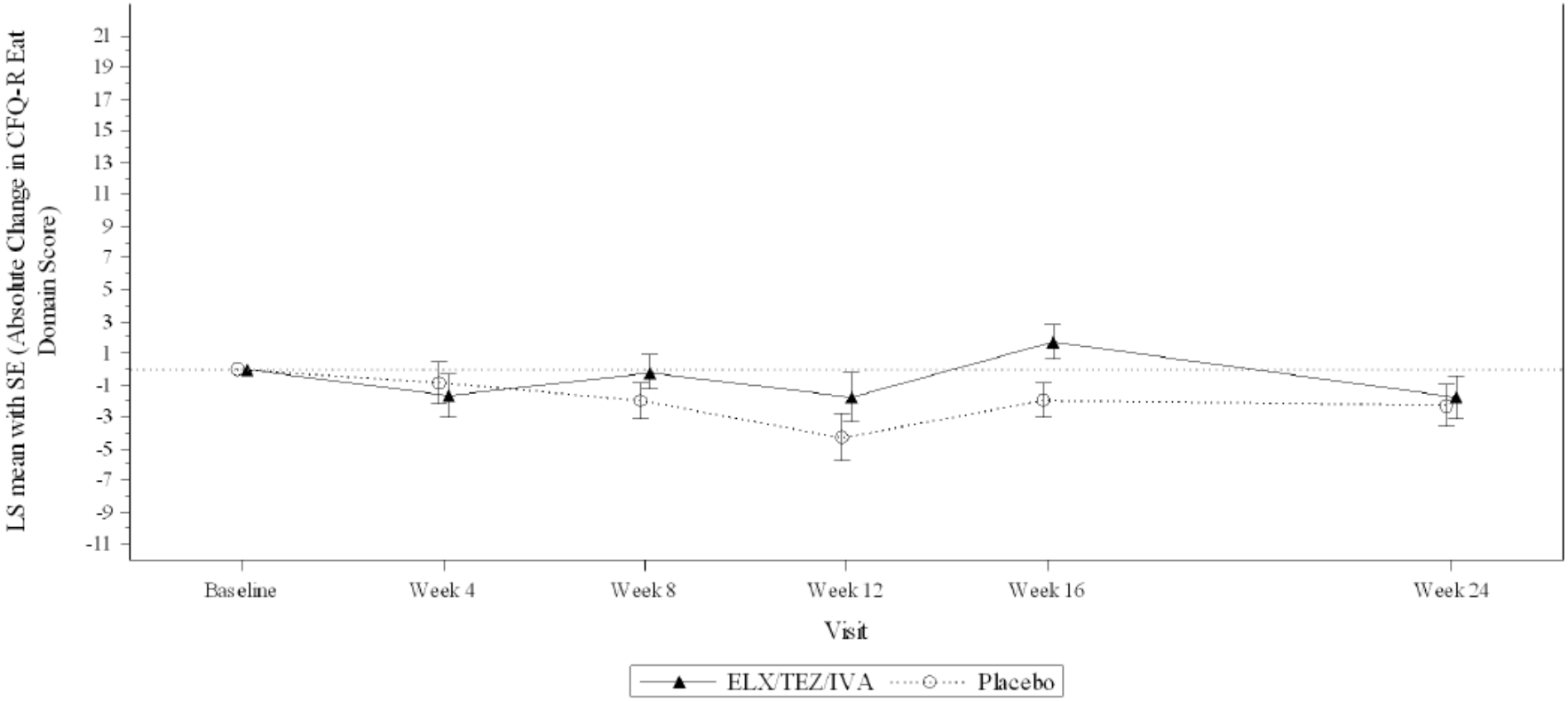


Abbildung 26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% \geq 70\%$

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „Therapiebelastung“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
< 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 56 60	 66,47±16,61 72,78±19,67	 55 60	 67,07±18,27 71,67±20,90	 1,21±15,96 -1,11±16,07	2,75 [-1,89; 7,39] p=0,242	0,21 [-0,16; 0,58] p=0,261
≥ 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 144 143	 56,33±19,47 56,64±18,43	 143 143	 63,48±17,92 55,17±17,61	 7,38±16,04 -1,48±12,17	8,50 [5,82; 11,17] p<0,001	0,73 [0,49; 0,97] p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

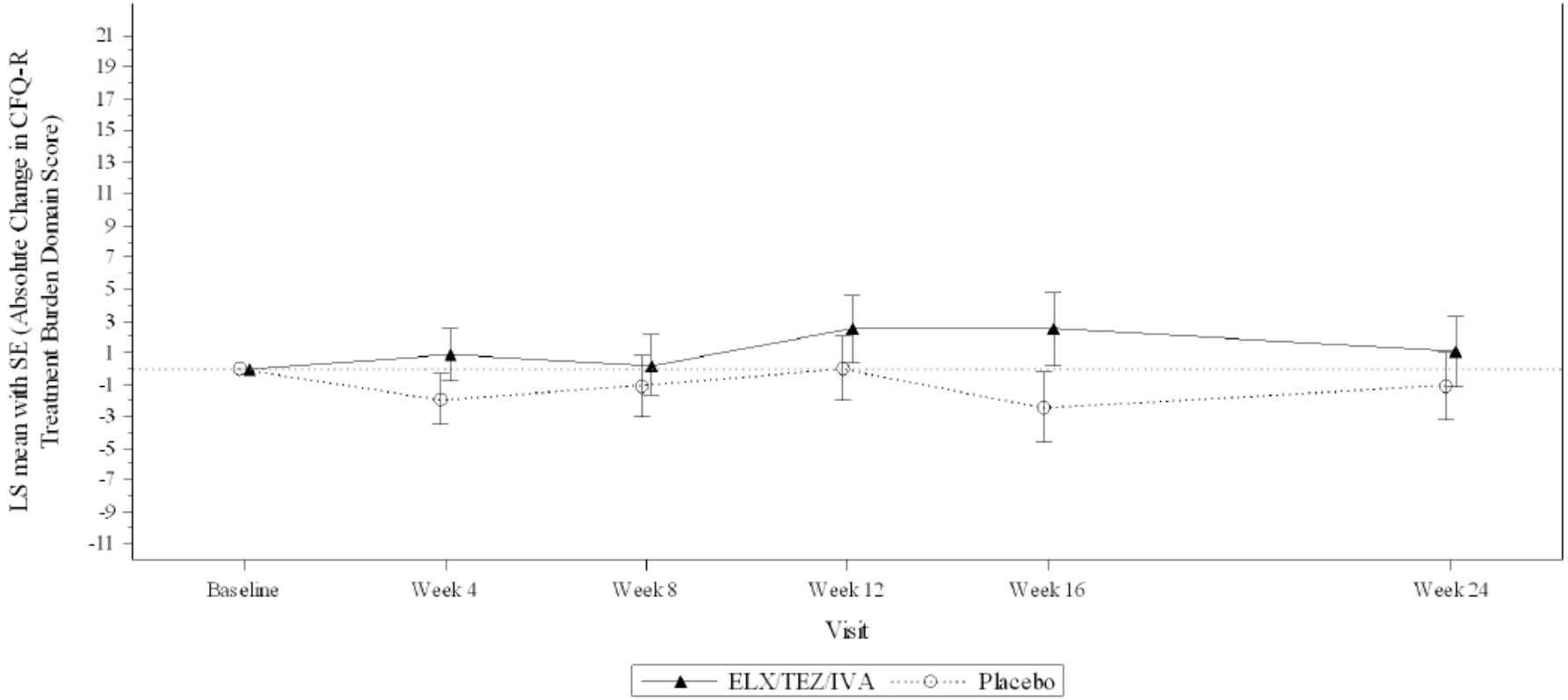


Abbildung 27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre

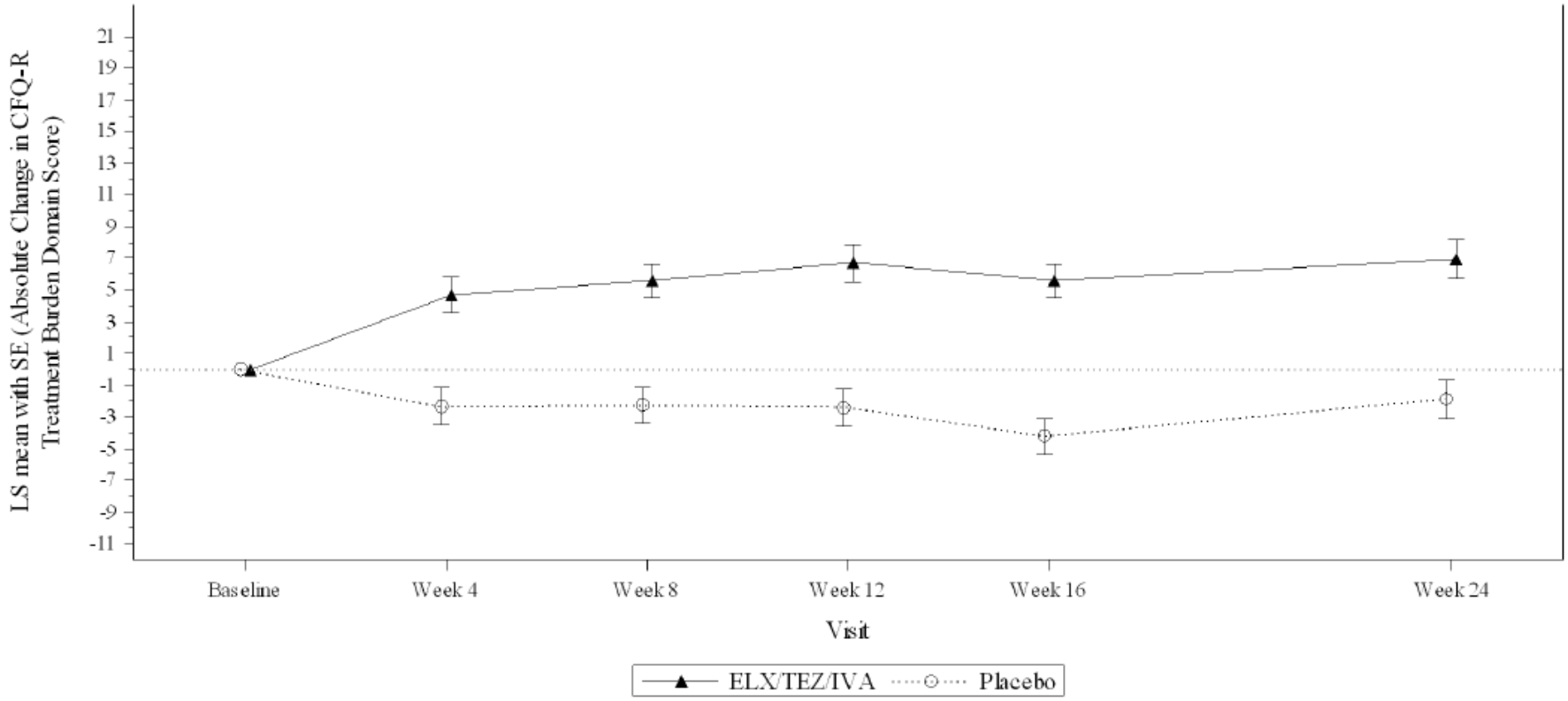


Abbildung 28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Lebensqualität: absolute Veränderung in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
FEV_1% < 70%							
VX17-445-102						19,67	1,29
IVA/TEZ/ELX	126	60,76±20,59	126	75,04±20,69	14,29±17,99	[15,67; 23,46]	[1,02; 1,56]
PLA	121	62,26±21,59	122	57,65±24,13	-4,68±17,38	p<0,001	p<0,001
FEV_1% ≥ 70%							
VX17-445-102						11,56	0,89
IVA/TEZ/ELX	59	69,30±19,17	58	77,78±21,02	8,43±18,06	[6,87; 16,25]	[0,51; 1,28]
PLA	58	68,39±16,10	59	64,22±19,47	-4,21±13,30	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, PLA = Placebo + 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), Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

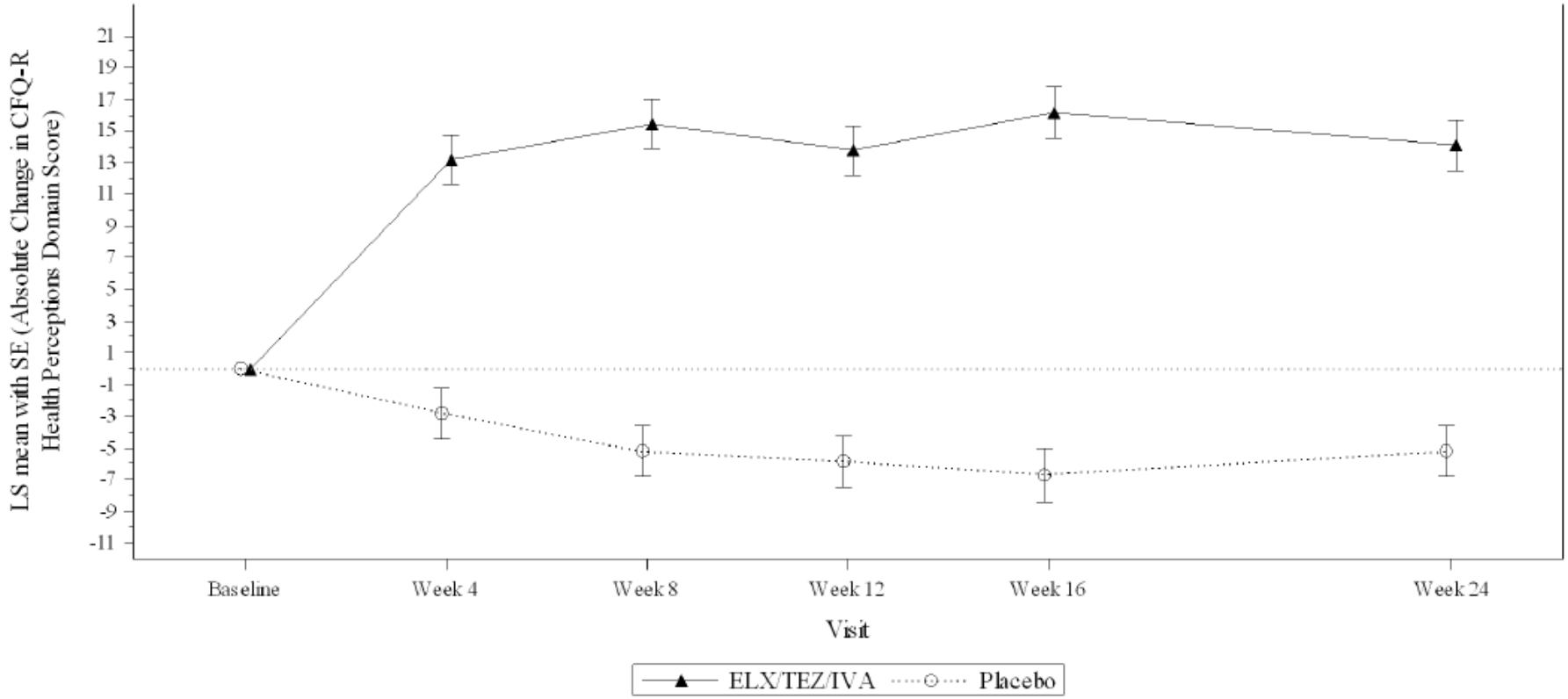


Abbildung 29: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% < 70\%$

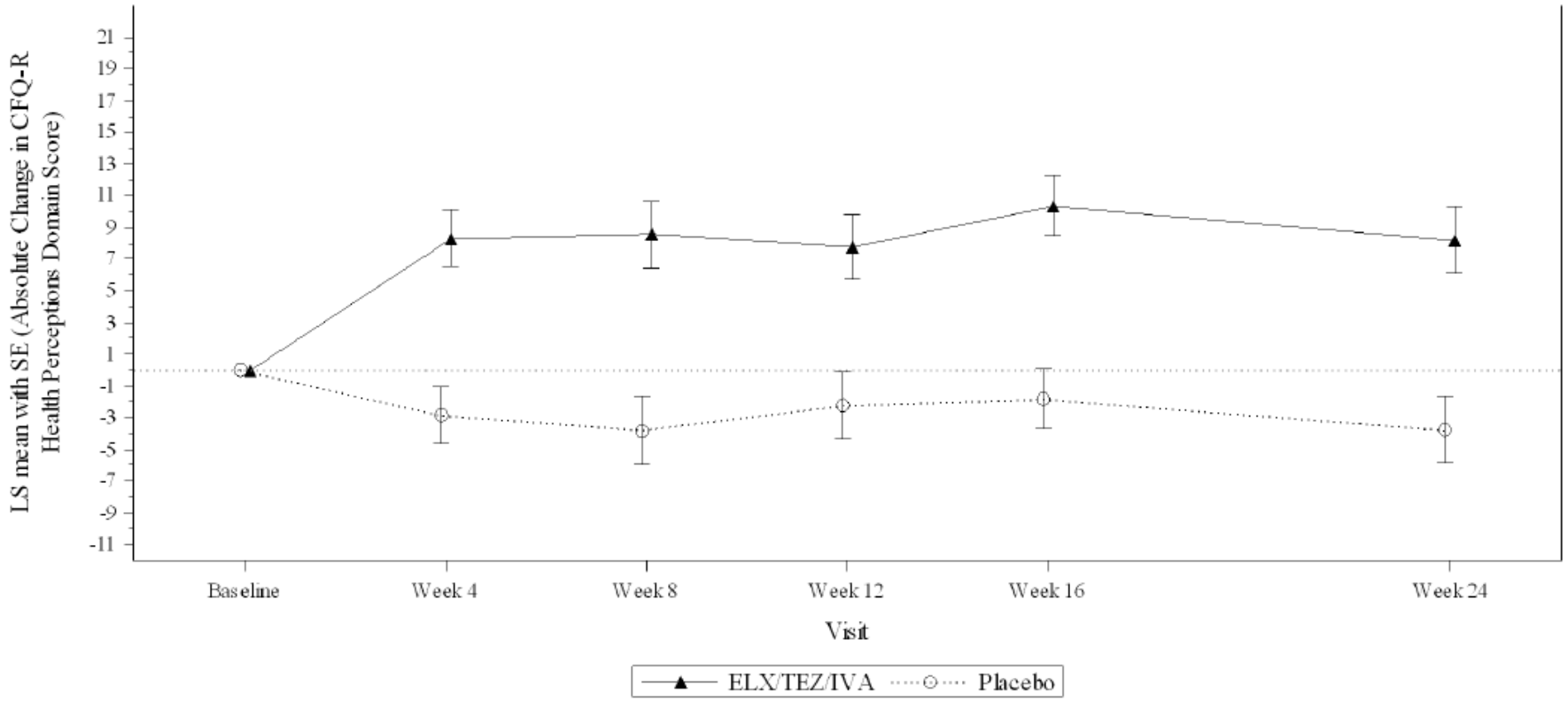


Abbildung 30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% \geq 70\%$

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Gewichtsprobleme“ über 24 Wochen; Subgruppen: Baseline FEV_1% – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
FEV_1% < 70%							
VX17-445-102						15,90	0,64
IVA/TEZ/ELX	126	71,96±32,77	126	89,42±22,17	17,46±30,03	[9,75; 22,05]	[0,39; 0,90]
PLA	121	71,90±33,61	122	72,95±32,73	1,10±33,31	p<0,001	p<0,001
FEV_1% ≥ 70%							
VX17-445-102						6,58	0,32
IVA/TEZ/ELX	59	79,66±26,27	57	88,89±23,85	9,36±25,78	[-0,86; 14,01]	[-0,05; 0,69]
PLA	58	78,74±27,00	58	77,59±31,46	0,00±22,71	p=0,082	p=0,086

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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), Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

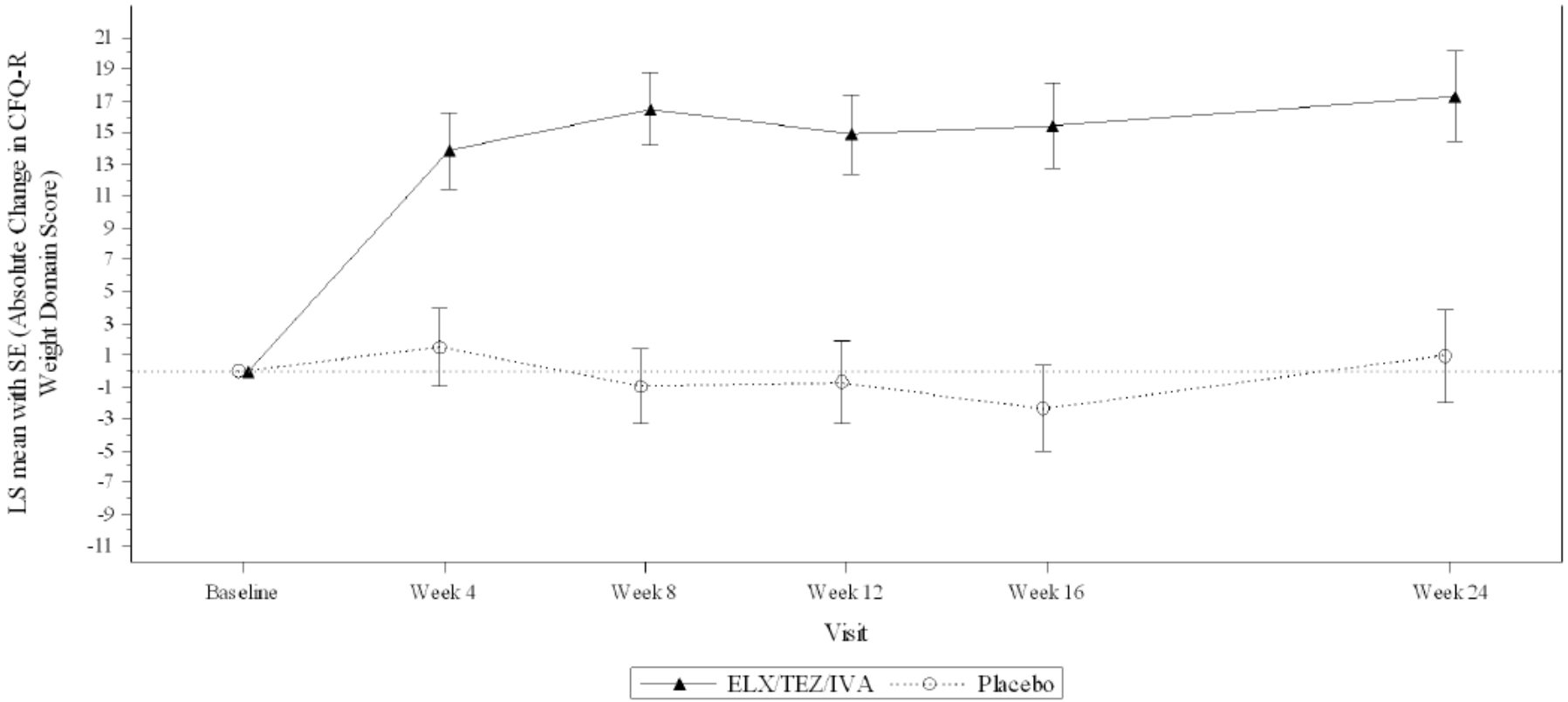


Abbildung 31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline FEV_1% < 70%

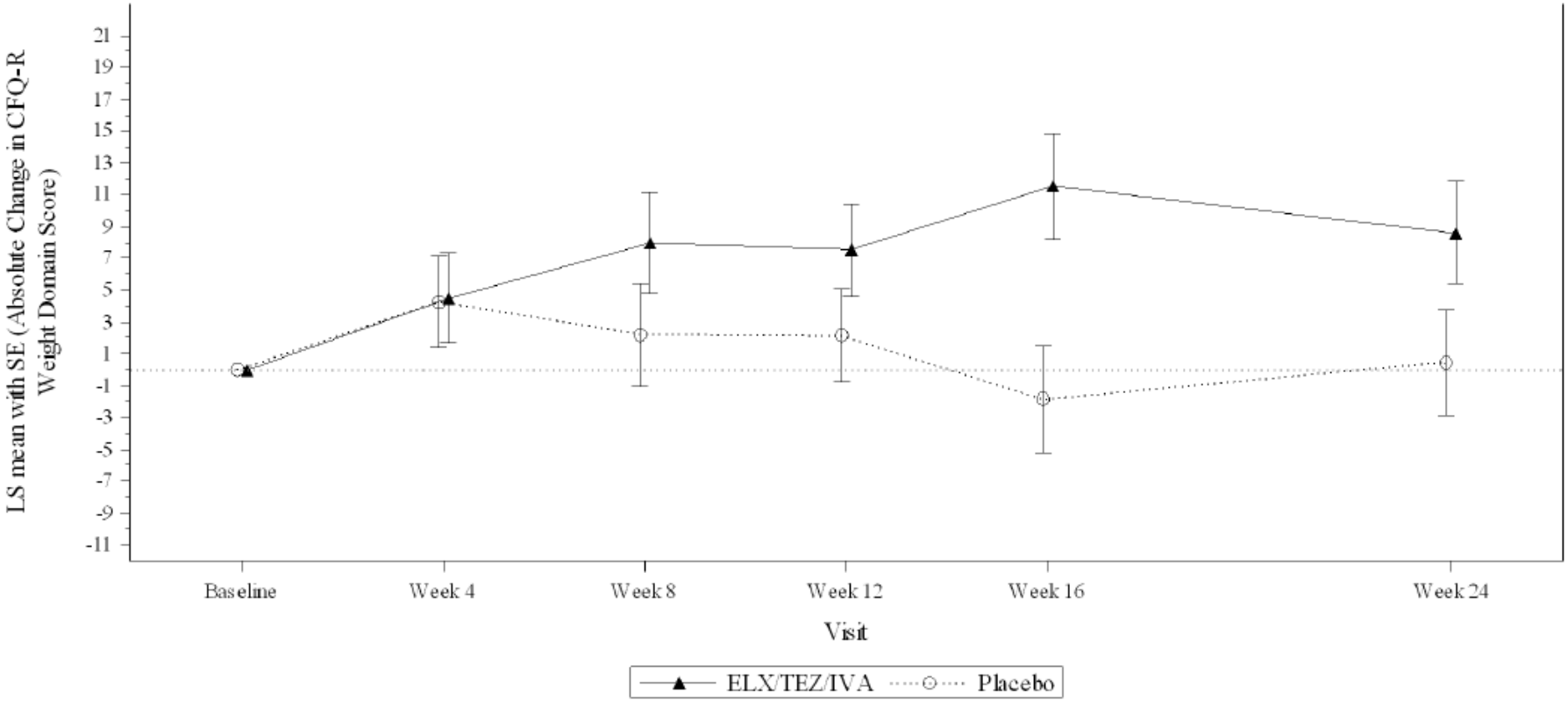


Abbildung 32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Baseline $FEV_1\% \geq 70\%$

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „Gewichtsprobleme“ über 24 Wochen; Subgruppen: Alter – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
< 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 41 36	 79,67±27,77 70,37±30,63	 40 38	 85,83±27,10 78,07±32,21	 6,67±22,90 9,26±30,46	-0,12 [-9,48; 9,25] p=0,980	-0,01 [-0,46; 0,44] P=0,980
≥ 18 Jahre							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 144 143	 72,92±31,77 75,06±32,01	 143 142	 90,21±21,24 73,47±32,38	 17,25±30,09 -1,41±29,94	16,81 [11,33; 22,29] p<0,001	0,71 [0,47; 0,94] p<0,001

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

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

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

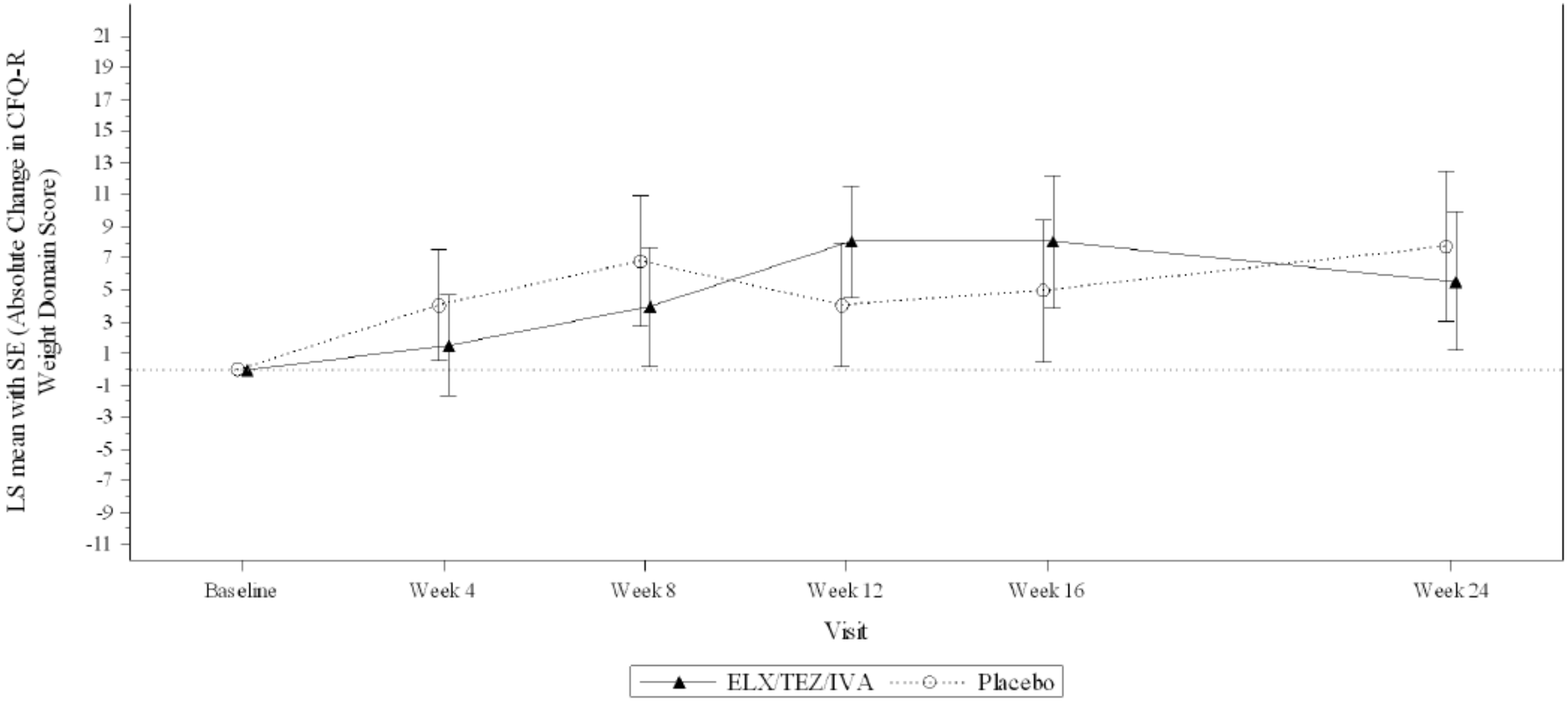


Abbildung 33: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter < 18 Jahre

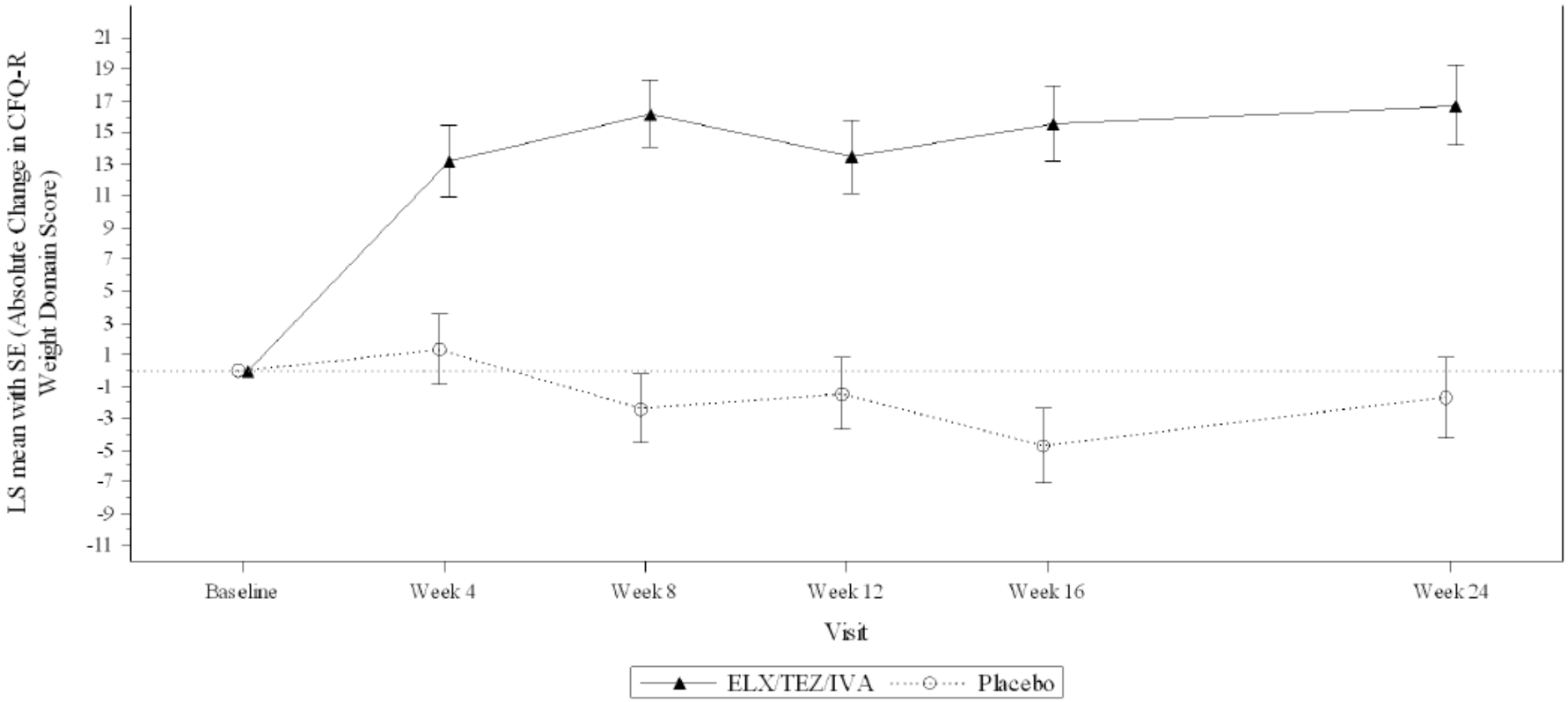


Abbildung 34: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Alter ≥ 18 Jahre

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ über 24 Wochen; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 24**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung über 24 Wochen** **Hedges' g Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA [95%-KI] p-Wert**
männlich							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 104 105	 81,94±17,67 84,97±15,33	 103 104	 84,57±16,63 83,97±16,00	 2,48±18,27 -0,85±14,66	4,99 [1,57; 8,40] p=0,004	0,40 [0,12; 0,67] p=0,005
weiblich							
VX17-445-102 IVA/TEZ/ELX PLA	 96 98	 84,26±18,57 81,63±18,34	 94 98	 83,22±18,84 82,43±18,19	 -1,18±15,33 0,79±17,13	-0,20 [-4,18; 3,79] p=0,922	-0,01 [-0,30; 0,27] p=0,922

Quelle: Tabelle 2.2.10.2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + 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_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.

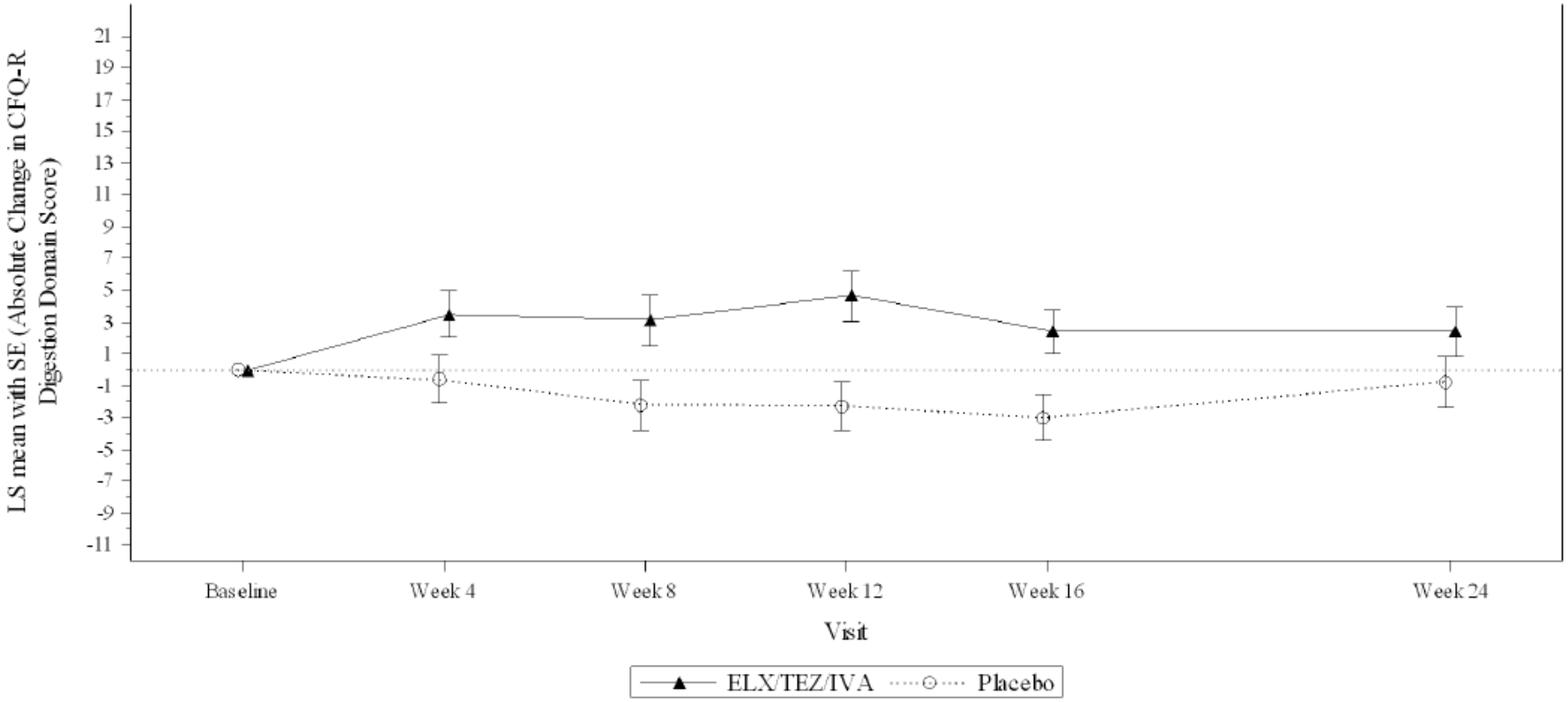


Abbildung 35: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = männlich

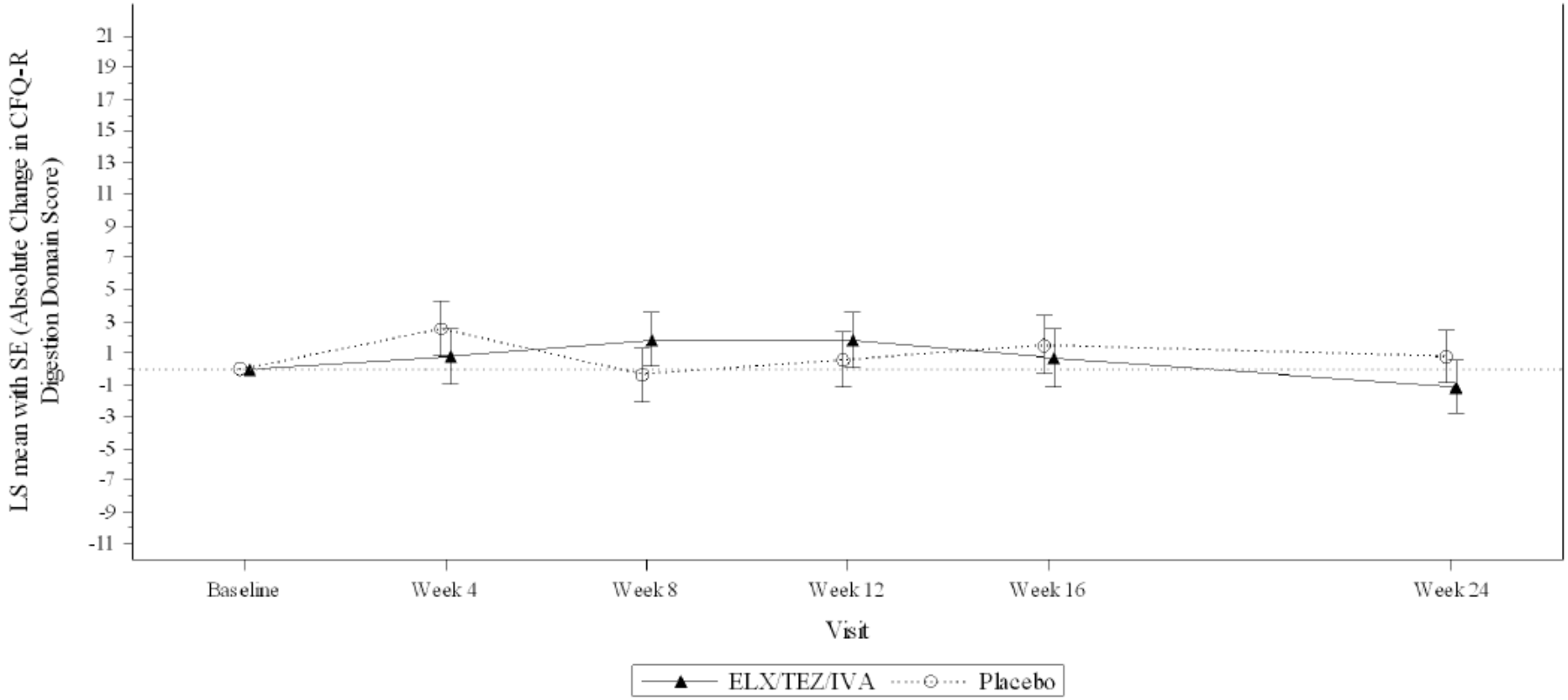


Abbildung 36: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R im Studienverlauf; Subgruppe: Geschlecht = weiblich

Domäne: körperliches Wohlbefinden

Baseline FEV_1%:

Bei den Patienten mit niedrigerem Baseline FEV_1% ist der adjustierte Effekt mit 15 Punkten ca. doppelt so hoch wie bei den Patienten mit höherem Baseline FEV_1%. Die beobachteten Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX in beiden Subgruppen (p<0,001) und, gemessen an Hedges' g, klinisch relevant.

Alter:

Bei den älteren Patienten ist der adjustierte Effekt um ca. 12 Punkte höher als bei den jüngeren Patienten. Die beobachteten Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX in beiden Subgruppen (Hedges' g: p<0,001 bzw. p=0,035), überschreitet die Irrelevanzschwelle jedoch nur bei den älteren Patienten. Hierbei könnte es sich um einen Ceiling-Effekt handeln, da die Baselinewerte bei den jüngeren Patienten mit im Mittel deutlich über 80 von 100 möglichen Punkten fast 10 Punkte über der der älteren Patienten lagen.

Zusammenfassend werden die Effektmodifikationen hinsichtlich des FEV_1% zu Baseline und des Alters dahingehend interpretiert, dass die jeweils statistisch signifikanten Behandlungseffekte als gleichgerichtet eingeschätzt werden können.

Domäne: Vitalität

Baseline FEV_1%:

Bei den Patienten mit niedrigerem Baseline FEV_1% ist der adjustierte Effekt ca. 9 Punkte höher als bei den Patienten mit höherem Baseline FEV_1%. Die beobachteten Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX in beiden Subgruppen (Hedges' g: p<0,001 bzw. p=0,004) und bei den Patienten mit geringerer Lungenfunktion auch klinisch relevant.

Die Effektmodifikation wird hinsichtlich des FEV_1% zu Baseline dahingehend interpretiert, dass die jeweils statistisch signifikanten Behandlungseffekte als gleichgerichtet eingeschätzt werden können.

Domäne: Essstörungen

Baseline FEV_1%:

Bei den Patienten mit niedrigerem Baseline FEV_1% ist der adjustierte Effekt ca. 5 Punkte höher als bei den Patienten mit höherem Baseline FEV_1%. Der beobachtete Effekt ist in der Gruppe

der Patienten mit Baseline FEV_1% < 70 % statistisch signifikant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001) sowie klinisch relevant, in der Gruppe mit Baseline FEV_1% ≥ 70 % nicht (p=0,247).

Hier liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt nur im Stratum der Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung (niedrigeres FEV_1% zu Baseline) vor. Daher soll nur dieser im Folgenden interpretiert werden.

Domäne: Therapiebelastung

Alter:

Bei den älteren Patienten ist der adjustierte Effekt um ca. 6 Punkte höher als bei den jüngeren Patienten. Der beobachtete Effekt ist in der Gruppe der älteren Patienten statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001), in der Gruppe der jüngere Patienten nicht (Hedges‘ g: p=0,261).

Hier liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt nur im Stratum der Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung (höheres Alter) vor. Daher soll nur dieser im Folgenden interpretiert werden.

Domäne: Subjektive Gesundheitseinschätzung

Baseline FEV_1%:

Bei den Patienten mit niedrigerem Baseline FEV_1% ist der adjustierte Effekt ca. 8 Punkte höher als bei den Patienten mit höherem Baseline FEV_1%. Die beobachteten Effekte sind statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von IVA/TEZ/ELX in beiden Subgruppen (p<0,001).

Domäne: Gewichtsprobleme

Baseline FEV_1%:

Bei den Patienten mit niedrigerem Baseline FEV_1% ist der adjustierte Effekt ca. 9 Punkte höher als bei den Patienten mit höherem Baseline FEV_1%. Der beobachtete Effekt ist in der Gruppe der Patienten mit Baseline FEV_1% < 70 % statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von IVA/TEZ/ELX (p<0,001), in der Gruppe mit Baseline FEV_1% ≥ 70 % nicht (p=0,086).

Hier liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt nur im Stratum der Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung (niedrigeres FEV_1% zu Baseline) vor. Daher soll nur dieser im Folgenden interpretiert werden.

Alter:

Bei den älteren Patienten liegt ein deutlicher statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zwischen den beiden Therapiearmen zugunsten von IVA/TEZ/ELX vor (p<0,001), bei den jüngeren Patienten hingegen ist kein wesentlicher Unterschied zu erkennen (p=0,980).

Hier liegt ein statistisch signifikanter Effekt und klinisch relevanter nur im Stratum der Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung (höheres Alter) vor. Daher soll nur dieser im Folgenden interpretiert werden.

Domäne: Gastrointestinale Symptome

Geschlecht:

Bei den Männern liegt ein statistisch signifikanter Effekt von ca. 5 Punkten zwischen den beiden Therapiearmen zugunsten von IVA/TEZ/ELX vor (Hedges‘ g: p=0,005), der jedoch die klinische Irrlevanzschwelle nicht überschreitet; bei den Frauen hingegen ist kein wesentlicher Unterschied zu erkennen (p=0,922).

Hier liegt ein statistisch signifikanter Effekt nur im Stratum der männlichen Patienten vor, der jedoch die klinische Irrlevanzschwelle nicht überschreitet. Daher soll nur dieser im Folgenden interpretiert werden.

4.3.1.3.20.12 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 24 – RCT

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

4.3.1.3.20.13 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.

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

Für Analysen der SOC und PT werden Subgruppenanalysen lt. Anforderung dieser Dossiervorlagen immer dann durchgeführt, wenn deren Effektschätzer auf Ebene der Gesamtstudien in Abschnitt 4.3.1.3.14 statistisch signifikant war.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für die jeweiligen SOC und PT.

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT

	p-Werte der Interaktionstests			
Subgruppenfaktor	**Baseline FEV_1%**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**
Infections and infestations				
Influenza	p=0,131	p=0,499	NA	NA
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
any	p=0,076	p=0,597	p=0,974	p=0,480
Cough	p=0,410	p=0,481	p=0,735	p=0,620
Rhinorrhoea	p=0,994	p=0,709	p=0,412	p=0,692
Haemoptysis	p=0,409	p=0,723	p=0,521	p=0,124
Gastrointestinal disorders				
any	p=0,701	p=0,483	p=0,439	p=0,614
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	p=0,171	p=0,653	p=0,948	**p=0,046**
Aspartate aminotransferase increased	p=0,450	p=0,542	p=0,207	p=0,301
Blood bilirubin increased	NA	p=0,512	NA	NA
Skin and subcutaneous tissue disorders				
any	p=0,072	p=0,955	p=0,886	**p=0,003**
General disorders and administration site conditions				
any	p=0,137	p=0,493	p=0,700	p=0,334
Fatigue	p=0,817	p=0,957	p=0,346	p=0,597
Injury, poisoning and procedural complications				
any	p=0,654	p=0,162	**p=0,022**	p=0,311
Reproductive system and breast disorders				
any	NA	p=0,353	p=0,217	NA
Quelle: Tabelle 3.2.1.1 in den Zusatzanalysen Abkürzung: NA = nicht berechenbar				

Für diejenigen SOC und PT, für die jeweils Belege für Effektmodifikation vorliegen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt.

Für den Faktor Region liegt für den PT „*Alanine aminotransferase increased*“ ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,046). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse des Preferred Term „Alanine aminotransferase increased“; Subgruppen: Region – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
Nordamerika					
VX17-445-102	119	119	9 (7,6)	6 (5,0)	1,50 [0,55; 4,08], p=0,427 1,54 [0,53; 4,47], p=0,427 2,5 [-3,7; 8,7], p=0,423
Europa (inkl. Australien)					
VX17-445-102	83	82	11 (13,3)	1 (1,2)	10,87 [1,44; 82,27], p=0,021 12,38 [1,56; 98,23], p=0,017 12,0 [4,4; 19,7], p=0,002

Quelle: Tabelle 3.2.1.2 in den Zusatzanalysen

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

Während in Nordamerika kein wesentlicher Unterschied in den Ereignisraten besteht, liegt die Rate in Europa und Australien im IVA/TEZ/ELX-Arm ca. um 12 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,021).

Für den Faktor Region liegt für die SOC „*Skin and subcutaneous tissue disorders*“ ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,003). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse der SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“; Subgruppen: Region – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
Nordamerika					
VX17-445-102	119	119	17 (14,3)	20 (16,8)	0,85 [0,47; 1,54], p=0,592 0,83 [0,41; 1,67], p=0,592 -2,5 [-11,7; 6,7], p=0,591
Europa (inkl. Australien)					
VX17-445-102	83	82	29 (34,9)	9 (11,0)	3,18 [1,61; 6,30], p<0,001 4,36 [1,91; 9,95], p<0,001 24,0 [11,7; 36,25], p<0,001

Quelle: Tabelle 3.2.1.2 in den Zusatzanalysen

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

Während in Nordamerika kein wesentlicher Unterschied in den Ereignisraten besteht, liegt die Rate in Europa und Australien im IVA/TEZ/ELX-Arm ca. um 24 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001).

Für den Faktor Geschlecht liegt für die SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“ ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,022). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität: unerwünschte Ereignisse der SOC „Injury, poisoning and procedural complications“; Subgruppen: Geschlecht – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
männlich					
VX17-445-102	104	105	14 (13,5)	2 (1,9)	7,07 [1,65; 30,33], p=0,009 8,01 [1,77; 36,20], p=0,007 11,6 [4,5; 18,6], p=0,001
weiblich					
VX17-445-102	98	96	6 (6,1)	6 (6,3)	0,98 [0,33; 2,93], p=0,971 0,98 [0,30; 3,15], p=0,971 -1,3 [-6,9; 6,7], p=0,971

Quelle: Tabelle 3.2.1.2 in den Zusatzanalysen

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

Während bei den Frauen kein wesentlicher Unterschied in den Ereignisraten besteht, liegt die Rate bei den Männern im IVA/TEZ/ELX-Arm ca. um 12 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,009).

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

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

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

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

4.3.1.3.20.17 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.

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

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

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

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

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 4-98: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	**verfügbare Quellen**			
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikationen**	**Zusatzanalysen**
VX17-445-102	(50)	(48, 49)	(51)	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 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

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 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4.3.1.3.1.***

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 4-104: 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 4-105: 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 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen 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* 4.3.1.3.1.**

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 4-108: 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 4-108 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 24 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 VX17-445-102 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 24 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 4-109: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
VX17-445-105	ja	ja	nein	ja, Interimsanalyse 2 (53)	ja (54)	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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 4-110: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre 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 IVA/TEZ/ELX-Programms inkl. VX17-445-102 und VX17-445-103) des pU teilgenommen hatten	Patienten insgesamt (FAS): Placebo oder TEZ/IVA→IVA/TEZ/ELX: n=255 IVA/TEZ/ELX→IVA/TEZ/ELX: n=251 Patienten aus der Studie VX17-445-102 (FAS): Interimsanalyse 2: Placebo→IVA/TEZ/ELX: n=203 IVA/TEZ/ELX→IVA/TEZ/ELX: n=196 (Erläuterungen zu den Gruppen siehe Fußnote)	Behandlungsdauer: 96 Wochen Safety Follow-Up: 28 Tage Datenbankschluss Interimsanalyse 1: 10.07.2019 Datenbankschluss Interimsanalyse 2: 31.10.2019	weltweite Studiendurchführung Studienbeginn: 09.10.2018	absolute Änderung des FEV_1%, Anzahl der pulmonalen Exazerbationen, Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, absolute Änderung des Schweißchlorids, absolute Änderung der Domänen des CFQ-R, absolute Änderung des BMI, absolute Änderung des BMI z-Score, absolute Änderung des Körpergewichts, absolute Änderung des Schweißchlorids, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CF = zystische Fibrose, CFTR = cystic fibrosis transmembrand conductance regulator, FAS = Full Analysis Set, pU = pharmazeutischer Unternehmer, ELX = Elexacaftor, TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, FEV_1% = 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 Vorgänerstudien IVA/TEZ/ELX erhielten.

Tabelle 4-111: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IVA/TEZ/ELX + BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX17-445-105	zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150mg im Abstand von 12 Stunden (abends) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*)	Behandlungsdauer: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
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 der Verlängerungsstudie VX17-445-105 weiterbehandelt und beobachtet. Die Patienten, die in der Studie VX17-445-102 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 Placebo-Behandlung waren, werden zu Beginn der Studie VX17-445-105 auf IVA/TEZ/ELX umgestellt und weiter damit behandelt („Placebo → 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 VX17-445-102. 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 Wochen dargestellt. Mit der Verlängerungsstudie liegen damit Ergebnisse über insgesamt 48 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX („IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“) bzw. für 24 Wochen für in dieser Studie erstmalig mit IVA/TEZ/ELX behandelte Patienten („Placebo → 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 wird in diesem Modul 4 A für die Subpopulation derjenigen Patienten dargestellt, die an der Vorgängerstudie VX17-445-102 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 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 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 24 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 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	**untersucht in Studie VX17-445-105**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 24 der Verlängerung	ja
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 der Verlängerung	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 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

4.3.2.3.3.1 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 4-113: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX17-445-105 – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Operationalisierung
FEV_1% absolut	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* bzw. *der European Respiratory Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (18). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (19) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (20). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. Die Studienzentren hatten in der Regel nach Screening keinen Zugang zu den spirometrischen Ergebnissen. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% 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 (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit Placebo und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-102 durchgeführt und dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Open Label Full Analysis Set* (OL-FAS) derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-102. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.

BMI bzw. BMI z-Score	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 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: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ 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. 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 ≤ 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 24 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 Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit Placebo und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-102 durchgeführt und dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Open Label Full Analysis Set* (OL-FAS) derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-102. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.

Schweißchlorid-Konzentration	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. Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. 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 (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit Placebo und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-102 durchgeführt und dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Open Label Full Analysis Set* (OL-FAS) derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-102. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.

CFQ-R Atemwegs-domäne	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. 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. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt: 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. Für diese Verlängerungsstudie werden die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. 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 (*Mixed Model for Repeated Measurement*): adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV_1%; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Es werden getrennte Analysen für diejenigen Patienten mit Placebo und diejenigen mit IVA/TEZ/ELX in der Vorgängerstudie VX17-445-102 durchgeführt und dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Open Label Full Analysis Set* (OL-FAS) derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-102. Das OL-FAS umfasst Patienten des FAS der Vorgängerstudie, die mind. eine Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben.

pulmonale Exazerbationen	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: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden jeweils die Anteile der Patienten mit • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf demn sog. *Cumulative TC Efficacy Set* derjenigen Patienten aus der Vorgängerstudie VX17-445-102, welches diejenigen eingeschlossenen Patienten umfasst, die während der Studie VX17-445-102 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 VX17-445-102 und/oder VX17-445-105 gezählt. Als Zeitraum für die Zählung wird für die Patienten des Stratums „IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX“ die gesamte Dauer von der ersten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Studie VX17-445-102 gezählt. Für die Patienten des Stratums „Placebo → 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 24 Wochen längeres Beobachtungsintervall zugrunde liegt. Die Ereignisrate/Jahr (inkl. 95-Konfidenzintervall) wird mittels eines negativen Binomialmodells geschätzt; mit dem Faktor Behandlung als festem Effekt und mit Geschlecht, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening der Vorgängerstudie), Baseline FEV_1% der Vorgängerstudie als unabhängigen Variablen im Modell und dem Logarithmus der Behandlungsdauer als offset-Variable. Des Weiteren werden für die Operationalisierung jedweder pulmonaler Exazerbation Kaplan-Meier Schätzer (inkl. 95-Konfidenzintervall) für die Zeit bis zum ersten Auftreten nach 24 und nach 48 Wochen angegeben.

Sicherheit/Verträglichkeit	Analog den Operationalisierungen der Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX17-445-102 werden die Endpunkte • Todesfälle im Studienverlauf • unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf • unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 im Studienverlauf • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf • unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf, die zum Therapieabbruch geführt hatten Es werden jeweils die Anzahl und die Rate der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Analysen beruhen auf dem *Open Label Safety Set* (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.

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 VX17-445-102 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 Wochen 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 4-114: Ergebnisse für relevante Wirksamkeits-Endpunkte der Studie VX17-445-105 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX17-445-102

Studie VX17-445-105 - Interimsanalyse 2 **Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX17-445-102**	**Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsphase[a] gegenüber Baseline[b]** **N** **MW [95%-KI] bzw.** **Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**	
Endpunkt	**Stratum** **Placebo → IVA/TEZ/ELX** **N=203**	**Stratum** **IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX** **N=196**
FEV_1% absolut, mittlere Änderung	n=189 14,9 [13,5 ; 16,3]	n=180 14,3 [12,9 ; 15,7]
BMI, mittlere Änderung [kg/m^2]	n=196 1,21 [1,03 ; 1,40]	n=190 1,28 [1,09 ; 1,46]
BMI z-Score (nur Patienten ≤ 20 Jahre), mittlere Änderung	n=63 0,43 [0,29 ; 0,57]	n=62 0,33 [0,19 ; 0,48]
Schweißchlorid-Konzentration, mittlere Änderung	n=187 -50,3 [-52,9 ; -47,8]	n=183 -49,0 [-51,6 ; -46,4]
CFQ-R „Atmungssystem“ , mittlere Änderung	n=197 19,2 [16,7 ; 21,7]	n=192 20,1 [17,6 ; 22,6]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation[c] Ereignisrate/Jahr [95%-KI] Kaplan-Meier Schätzer Woche 24 [95%-KI] Kaplan-Meier Schätzer Woche 48 [95%-KI]	n=203 35 (17,2) 0,27 [0,19; 0,39] 0,85 [0,79; 0,89] NA	n = 200 55 (27,5) 0,32 [0,24; 0,44] 0,84 [0,79; 0,89] 0,73 [0,66; 0,79]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe[c] Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n=203 17 (8,4) 0,13 [NA; NA]	n=200 18 (9,0) 0,10 [NA; NA]
Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation[c] Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n = 203 15 (7,4) 0,12 [NA; NA]	n = 200 14 (7,0) 0,08 [NA; NA]

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

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, N = Anzahl, MW = Mittelwert, FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] entspricht 48 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX für Patienten, die IVA/TEZ/ELX in der Studie VX17-445-102 bekommen hatten (IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX) bzw. 24 Wochen Behandlung mit IVA/TEZ/ELX für die Patienten, die im Placebo-Arm der Studie VX17-445-102 waren (Placebo → IVA/TEZ/ELX).

[b] Baseline entspricht Baseline der Studie VX17-445-102.

[c] Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA2 erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX berücksichtigt und zwar: in den Studien VX17-445-102 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 „Placebo → IVA/TEZ/ELX“. Diese Dauer pro Stratum akkumuliert stellt die „time at risk“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.

Bezüglich der mittleren Änderungen des FEV_1% zeigt sich für diejenigen Patienten, die „neu“ auf IVA/TEZ/ELX eingestellt wurden („Placebo → IVA/TEZ/ELX Patienten“), dass sie sich im Mittel um die ähnliche Größenordnung verbessern, um die sich auch die Patienten im IVA/TEZ/ELX-Arm der Studie VX17-445-102 verbessert hatten (mittlere Änderung: 13,98 ± 11,29). Die Patienten, die IVA/TEZ/ELX bereits in der Studie VX17-445-102 bekommen hatten („IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX Patienten“), bleiben hingegen weitgehend stabil auf dem Niveau zu Ende der Studie VX17-445-102 (d.h. auch nach 48 Wochen Behandlung bleibt der Effekt erhalten).

Für die Interpretation der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen muss man beachten, dass hierbei jeweils die gesamte Zeit unter IVA/TEZ/ELX in die Analyse eingeht. Diese ist bei den „Placebo → IVA/TEZ/ELX Patienten“ deutlich geringer als bei den IVA/TEZ/ELX-Patienten der Studie VX17-445-102, die bisher teilweise bis über 60 Wochen der Verlängerungsstudie (insgesamt also über 84 Wochen) beobachtet wurden (wobei die Studie noch nicht abgeschlossen ist). Daher ist die Ereignisrate/Jahr ein adäquater Schätzwert, der auch eine gute Vergleichbarkeit zeigt (die absolute Ereignisrate eignet sich hingegen nicht für einen Vergleich mit den Ergebnissen nach 24 Wochen, da diesem für die Verlängerungsstudie eine viel längere mittlere „Zeit unter Risiko“ zugrundeliegt). Dies bedeutet, dass die Neigung zum Auftreten pulmonaler Exazerbationen unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bereits nach 24 Wochen deutlich niedriger liegt, als unter Placebo (RR = 0,4) und dieser positve Behandlungseffekt in Studie VX17-445-105 für das Stratum „Placebo → IVA/TEZ/ELX“ reproduziert wird (Vergleich der Ereignisraten/Jahr zwischen den Eregbnissen der Studie VX17-445-105 und VX17-445-102). Im weiteren Behandlungsverlauf (d.h. über 24 Wochen hinaus) wird dieses niedrige Niveau beibehalten. Für die besonders schweren Exazerbationen (mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig oder zur Hospitalisierung führend) liegen die Ereignisraten unter IVA/TEZ/ELX demgegenüber noch sehr deutlich niedriger.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der Verlängerungsstudie, dass sich der Nutzen der Therapie mit IVA/TEZ/ELX schnell einstellt, im Kollektiv „Placebo →

IVA/TEZ/ELX“ nahezu perfekt das gleiche Ausmaß erreicht, das er über die ersten 24 Wochen Behandlung in der Studie VX17-445-102 für die Patienten unter IVA/TEZ/ELX erreicht hatte - und bei verdoppelter Behandlungsdauer bis zu fast einem Jahr stabil und nachhaltig bestehen bleibt.

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

Tabelle 4-115: 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 ***Open Label Safety Set* (OLS)** **Endpunkt**	**Anzahl Patienten mit Ereignis[a] (%)** **Ereignisrate pro 100 Patientenjahre** **N=506**
Todesfälle	0 (0,0%) 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 [a] 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 4.3.1.3.20.***

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 4-116: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
VX17-445-105	(53)	(54)	-

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 (VX17-445-102). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

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.

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 in der CF vom G-BA anerkanntes Messinstrument (7, 9-11).

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 VX17-445-102 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.

Tabelle 4-117: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

Endpunkt	**Effektschätzer** **Adjustierte mittlere Änderung** **oder Hedges' g** **oder RR** **oder HR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA (+IVA/TEZ/ELX) vs. Placebo**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 14,25 [12,73; 15,77], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) über 24 Wochen (Verbesserung um mind. 10 Prozentpunkte)	RR: 15,54 [7,92; 30,51], p<0,001 <18 Jahre RR: 5,80 [2,89; 11,63], p<0,001 ≥ 18 Jahre RR: 82,85 [11,70; 586,86], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - -
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24	Hedges' g: 1,09 [0,88; 1,30], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. Mittl. Änd: 0,30 [0,17; 0,43], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen	Hedges' g: -3,21 [-3,51; -2,91], p<0,001 < 18 Jahre Hedges'g: -3,56 [-4,15; -2,96], p<0,001 ≥ 18 Jahre Hedges'g: -3,02 [-3,37; -2,68], p<0,001 männlich Hedges'g: -3,01 [-3,41; -2,61], p<0,001 weiblich Hedges'g: -3,54 [-4,00; -3,09], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen - - - -
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,41 [0,29; 0,59], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mind. einer i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,22 [0,11; 0,44], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,341 [0,224 - 0,518], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,251 [0,109 - 0,575], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen		HR: 0,192 [0,094 - 0,395], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen Absolute Veränderung		adj. Mittl. Änd.: 20,23 [17,50; 22,96], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	< 18 Jahre	adj. Mittl. Änd.: 15,63 [10,75; 20,51], p<0,001	-
	≥ 18 Jahre	adj. Mittl. Änd.: 22,08 [18,80; 25,37], p<0,001	-
Responderanalyse (Verbesserung um mind. 4 Punkte)		RR: 3,08 [2,41; 3,93], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,96 [0,75; 1,17], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,36], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,65 [0,30; 1,00], p<0,001	-
	< 18 Jahre	Hedges' g: 0,40 [0,03; 0,77], p=0,035	-
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 1,15 [0,90; 1,40], p<0,001	-
Rollenfunktion		Hedges' g: 0,62 [0,41; 0,83], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Vitalität		Hedges' g: 1,00 [0,78; 1,22], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,19 0,92; 1,47], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,55 [0,18; 0,92], p=0,004	-
Gefühlslage		Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,55], p=0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,53 [0,33; 0,73], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Körperbild		Hedges' g: 0,28 [0,09;0,48], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt

Essstörungen		Hedges' g: 0,42 [0,22;0,62], p<0,001	-
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,50 [0,26; 0,74], p<0,001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,20 [-0,14; 0,54], p=0,247	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,57 [0,37; 0,77], p<0,001	-
	< 18 Jahre	Hedges' g: 0,21 [-0,16; 0,58], p=0,261	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,73 [0,49; 0,97]. p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 1,17 [0,95; 1,39], p<0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 1,29 [1,02; 1,56], p<0,001	-
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,89 [0,51; 1,28], p<0,001	-
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,56 [0,35; 0,77], p<0,001	-
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,64 [0,39; 0,90], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,32 [-0,05; 0,69], p=0,086	Zusatznutzen nicht belegt
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,01 [-0,46; 0,44], P=0,980	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,71 [0,47; 0,94], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,19 [-0,01; 0,38], p=0,060	Zusatznutzen nicht belegt
	männlich	Hedges' g: 0,40 [0,12; 0,67], p=0,005	-
	weiblich	Hedges' g: -0,01 [-0,30; 0,27], p=0,922	-
Mortalität bis Woche 24		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 1,00 [0,94; 1,05], p=0,858	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 nach SOC und PT[a]			
PT: Influenza		RR: 4,64 [1,36; 15,91], p=0,015	Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 0,77 [0,65; 0,92], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt

PT: Cough		RR: 0,44 [0,31; 0,63], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
PT:Rhinorrhoea		RR: 2,82 [1,13; 7,00], p=0,026	Hinweis auf geringeren Nutzen
PT: Haemoptysis		RR: 0,39 [0,20; 0,76], p=0,006	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 1,34 [1,01; 1,77], p=0,040	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Alanine Aminotransferase increased	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 2,84 [1,23; 6,57], p=0,015 RR: 1,50 [0,55; 4,08], p=0,427 RR: 10,87 [1,44; 82,27], p=0,021	- [b]
PT: Aspartate aminotransferase increased		RR: 4,73 [1,64; 13,65], p=0,004	- [b]
PT: Blood bilirubin increased		RR: 4,98 [1,10; 22,42], p=0,037	Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Nordamerika Europa inkl. Austr.	RR: 1,58 [1,04; 2,41], p=0,034 RR: 0,85 [0,47; 1,54], p=0,592 RR: 3,18 [1,61; 6,30], p<0,001	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringeren Nutzen
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,009	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
PT: Fatigue		RR: 0,45 [0,21; 0,96], p=0,039	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	männlich weiblich	RR: 2,49 [1,12; 5,52], p=0,025 RR: 7,07 [1,65; 30,33], p=0,009 RR: 0,98 [0,33; 2,93], p=0,971	- Hinweis auf geringeren Nutzen Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Reproductive system and breast disorders		RR: 5,97 [1,35; 26,34], p=0,025	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24		RR: 2,10 [0,97; 4,53], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24		RR: 1,24 [0,66; 2,33], p=0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten		NA	Zusatznutzen nicht belegt

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,74 [1,25; 6,00], p=0,012	Hinweis auf geringeren Nutzen
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag	RR: 1,68 [0,87; 3,25], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt

[a] Der Übersichtlichkeit halber werden hier lediglich diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war.
[b] Da die "erhöhten Transaminasenwerte" im Rahmen eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interese gesondert dargestellt und bewertet werden, erfolgt hier keine erneute Bewertung

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 4-117 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Im hier vorliegenden Modul 4 A sind das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV_1% zu Woche 24. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich FEV_1% liegen bei 14,25 % und sind statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV_1) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo ist vom Patienten wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in der Bewältigung seines 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 für keine der elf für diesen primären Endpunkt geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absoluten Verbesserung des FEV_1% 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_1% für den Schwellenwert von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten Effekt (relatives Risiko von 15,54) eine Überlegenheit von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus der zVT BSC. Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag von den vier geprüften Subgruppenfaktoren lediglich ein Beleg auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die konkreten Ergebnisse sind in beiden Strata (< 18 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre) statistisch signifikant und unterscheiden sich in ihrem Ausmaß dahingehend, dass sich der in der gesamten Studienpopulation sehr ausgeprägte Effekt zwischen den Strata unterscheidet. Durch die Dichotomisierung des Alters ist das Ergebnis insofern plausibel, dass die jüngeren Patienten aufgrund einer noch geringeren Vorschädigung die etwas geringere Verbesserung im Vergleich zu erwachsenen Patienten zeigen. Insgesamt kann dies als gleichgerichteter Effekt interpretiert werden, auch deshalb, da die Effektgröße bereits bei den Patienten < 18 Jahre einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt und diese Einschätzung damit für die Erwachsenen ohnehin nicht weiter gesteigert werden

kann. Dies berechtigt zur Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) (damit über insgesamt 48 Wochen) stabil bleibt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine nahezu ideale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV_1%)** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 und mittlere Veränderung des BMI z-Scores bei Patienten von 12 bis 20 Jahren

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 24. Außerdem wurde für Patienten bis zum 20. Lebensjahr separat der BMI z-Score ausgewertet, da in dieser Altersgruppe (12 bis 20 Jahre) der BMI z-Score eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand ist.

Die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI liegen bei reichlich 1 kg/m² und sind statistisch signifikant. Für die Patienten von 12 bis 20 Jahren zeigt sich auch im BMI z-Score eine statistisch signifikante Erhöhung unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo, die zeigt, dass sich diese Patienten im Mittel von Untergewichtigkeit auf ein Normalgewicht entwickelt haben. Diese Effekte spiegeln sich auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten wider (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt jeweils für keine der vier für diese beiden Endpunkte geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI bzw. des BMI z-Scores bei den Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren begründet damit einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich BMI bzw. BMI z-Score (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI bzw. BMI z-Score** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es ist für diese Gesamtschau zu beachten, dass die Subpopulation der Patienten von 12 bis 20 Jahren im dargestellten Gesamteffekt bezüglich des absoluten BMI mit enthalten ist. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des zu Woche 24 versus Baseline) unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo liegen bei -41,8 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration fällt in den diagnostischen Grenzbereich. Hedges‘ g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,21 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird ausschließlich unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als kausaler Therapie erreicht; unter Placebo ergibt sich über 24 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Patienten in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für zwei der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor: bezüglich des Alters und des Geschlechts. Es zeigt sich jedoch lediglich ein numerischer Unterschied des Behandlungseffektes zwischen den jeweiligen Strata, so dass bezüglich beider Faktoren von einer Gleichgerichtetheit des Effekts ausgegangen werden kann.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen der nach 24 Wochen erreichte Behandlungseffekt bezüglich der Schweißchlorid-Konzentration (damit über insgesamt 48 Wochen) noch geringfügig weiter ansteigt. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

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

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

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

Analysiert wurde im hier vorliegenden Modul 4 A die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen (d.h. unabhängig vom Schweregrad der Exazerbation) ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko betrug 0,41 und ist statistisch signifikant. Diese sehr deutliche Senkung des Exazerbationsrisikos von patientenrelevanten Ereignissen, die nicht per se in ihrer Gesamtheit schwerwiegende Ereignisse sind, rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass weniger als die Hälfte der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) eine pulmonale Exazerbation erlitten haben.

Mit einem HR von 0,34 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Drittel des Wertes unter Placebo (+ BSC) gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ca. 84 % der Patienten keinerlei pulmonale Exazerbation erlitten haben, während es unter Placebo nur ca. 63 % waren. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation, als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der

vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX17-445-105 hat sich gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate jedweder pulmonalen Exazerbation pro Jahr noch einmal weiter gesenkt werden konnte (0,32 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen numerisch eine sogar gegenüber den Ergebnissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der RCT merklich verbesserte Ereignisrate/Jahr (0,27 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,37 aus Studie VX17-445-102) . 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.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, die mindestens eine pulmonale Exazerbation** erleiden und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, stellen extrem schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose besonders schwer beeinflussende Ereignisse dar, die darüber hinaus auch mit der größten Implikation für das Gesundheitssystem verknüpft sind. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet bisher stets geteilt (7, 11).

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,27 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Hospitalisierungsrisikos wegen einer pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass nur ca. ein Viertel der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo (+ BSC) wegen einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert werden mussten.

Mit einem HR von 0,25 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Viertel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 96 % der Patienten keinerlei Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation notwendig wurde, während es unter Placebo nur für ca. 87 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie das zuvor dargestellte zur Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation und stützt somit das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation traten jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation auf. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung oder i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). 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 schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation in 24 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen, stellen schwere, für den Patienten belastende und seine Prognose schwer beeinflussende Ereignisse dar. Diese Einstufung hat der G-BA im Indikationsgebiet in der Vergangenheit geteilt (7, 11).

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion der Anzahl der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko beträgt 0,22 und ist statistisch signifikant. Diese deutliche Senkung des Risikos für das Auftreten einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Zur Illustration soll hervorgehoben werden, dass die Anzahl der Patienten, die unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wegen einer pulmonalen Exazerbation mit i.v. Antibiotika behandelt werden mussten, im Vergleich zu Placebo weniger als ein Viertel betrug.

Mit einem HR von 0,19 (statistisch signifikant) belegt auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer ersten pulmonalen Exazerbation eindrücklich, dass das zeitbezogene Risiko für ein solches Ereignis unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auf ein Fünftel des Wertes unter Placebo gesenkt werden konnte. Zur Illustration dieses Behandlungseffektes kann herangezogen werden, dass über 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) für ca. 95 % der Patienten keine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auftrat, während es unter Placebo nur für ca. 79 % nicht der Fall war. Dieses Ergebnis ist damit von vergleichbarer Größe wie der zuvor dargestellte Effekt der Anzahl der Patienten mit einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation. Somit stützt es das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen.

Hinsichtlich sowohl der Häufigkeit des Auftretens von mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen als auch der Zeit bis zum ersten Auftreten lagen jeweils für keinen der vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation vor. Daher sind die Ergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet A interpretierbar.

Für die Verlängerungsstudie VX17-445-105 wurde nur die Ereignisrate/Jahr für den kombinierten Endpunkt „Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung <u>oder</u> i.v. Antibiotikagabe“ analysiert. Es werden dadurch alle besonders schweren pulmonalen Exazerbationen zusammengefasst. Es hat sich im Ergebnis gezeigt, dass bei einer Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX17-445-102 über weitere 24 Wochen (d.h. über insgesamt 48 Wochen) die nach 24 Wochen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichte Ereignisrate/Jahr im kombinierten Exazerbationsendpunkt weitgehend gleich geblieben ist (0,08 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 in VX17-445-102). Bei den Patienten, die von der

Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine gegenüber den Ergebnissen in der RCT im Rahmen der statistischen Unsicherheit weitgehend vergleichbare Ereignisrate/Jahr (0,11 in diesem Stratum der Studie VX17-445-105 im Vergleich zu 0,08 aus Studie VX17-445-102). 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 schwerer pulmonaler Exazerbationen dar.

Insgesamt liegt mit der Senkung der **Anzahl der Patienten, mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation** und der Verlängerung der **Zeit bis zum ersten Auftreten** eines solchen Ereignisses für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 20 Punkte (bei einem Skalenumfang von 100 Punkten) 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 „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation nur hinsichtlich des Alters. Jedoch sind die sich nur numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) als gleichgerichtet einzuschätzen. Daher sind die o.g. positiven Behandlungseffekte, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen, auf dem Niveau der gesamten Studie und damit für das gesamte Anwendungsgebiet A zu interpretieren.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse des so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 3,08 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich des

Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet A ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) häufigeren Response so groß (76% der Patienten unter für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) erreichen einen Response im Vergleich zu nur 26 % unter Placebo), 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 „Atmungssystem“ des CFQ-R über die weitere Behandlung für 24 Wochen mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) praktisch konstant und damit stabil über 48 Wochen Behandlungsdauer. Bei den Patienten, die von der Placebo-Behandlung auf die Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) wechseln, zeigen die Ergebnisse nach erstmaliger Behandlung über 24 Wochen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der RCT VX17-445-102 über 24 Wochen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Für die Dimensionen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, und „subjektive Gesundheitseinschätzungen“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges‘ g so groß, dass eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Für die Dimensionen „Rollenfunktion“ und „soziale Einschränkungen“ ist das Ausmaß für eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegeben. Für diese fünf Domänen teilweise aufgetretenen Beleg auf Effektmodifikation zeigten keinen qualitativen sondern jeweils nur numerische Unterschiede bei durchgehend vorliegender statistischer Signifikanz, so dass von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden kann und somit die Aussagen für das gesamte Anwendungsgebiet A zutreffen.

Für drei weitere nicht-respiratorische Domänen lagen bei ebenfalls für die Gesamtpopulation vorliegenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo vor. Dies betrifft die Dimensionen „Essstörungen“, Therapiebelastung“ und

„Gewichtsprobleme“. Für diese drei 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Dimension „Essstörungen“ in der Gruppe der Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline von < 70 %, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

In der Dimension „Therapiebelastung“ ergibt sich im Detail ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in der Gruppe der Patienten ≥ 18 Jahre, der in dieser Subgruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

In der Dimension „Gewichtsprobleme“ ergaben sich im Detail statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte der Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) in den Gruppen der Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline von < 70 % sowie in der Subgruppe der Patienten ≥ 18 Jahre, die jeweils in beiden genannten Subgruppen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben.

In der Gesamtschau dieser multidimensionalen (bezüglich von acht der elf nicht-respiratorischen Domänen aufgetretenen) statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegt eine erhebliche **Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen** vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die als **erheblicher Zusatznutzen** einzustufen ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.

Mortalität

Es trat in der Studie VX17-445-102 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_1% 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Kohorte der CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) stimmt mit der zVT vollkommen überein (RR = 1,00). Auch bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo. Bei den unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 ergibt sich eine numerisch höhere Rate an Patienten mit diesen Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Absolut gesehen sind jedoch nur ca. 9 % der Patienten unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu 4,5 % unter Placebo davon betroffen und der Unterschied (relatives Risiko) ist nicht statistisch signifikant. Damit ist in der Gesamtschau hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit kein Zusatznutzen als belegt anzusehen.

In der lt. Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) ergeben sich hinsichtlich einzelner *System Organ Classes* (SOC's) und *Preferred Terms* (PT's) nach MedDRA Unterschiede zwischen Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) und Placebo, die statistisch signifikant sind, wobei Effekte zugunsten und zuungunsten von IVA/TEZ/ELX auftreten.

Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens jedweder unerwünschter Ereignisse zugunsten Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo liegen für die SOC's „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“ und „*General disorders and administration site conditions*“ vor, sowie innerhalb dieser beiden SOC's für die PT's Husten, Bluthusten, und Müdigkeit/Abgeschlagenheit. Bezüglich der genannten Kategorien liegt jeweils statistische Signifikanz vor.

Unterschiede im Sinne von häufigeren unerwünschten Ereignissen unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo treten für die SOC's „*Gastrointestinal disorders*“, „*Skin and subcutaneous tissue disorders*“, „*Injury, poisoning and procedural complications*“ sowie „*Reproductive system and breast disorders*“ auf. Außerdem traten unerwünschte Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) statistisch signifikant für die PT's Influenza, Rhinorrhoea, Erhöhungen der Alaninaminotransferase, der Aspartataminotransferase und des Bilirubins auf.

In Übereinstimmung mit den zuvor genannten Detailergebnissen zu Erhöhungen der Transaminasen ergab sich auch bei der unerwünschten Ereigniskategorie „erhöhte Transaminasenwerte“ ein statistisch signifikant höheres Auftreten dieser Ereignisse unter Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Vergleich zu Placebo. Dies stellt damit kein unabhängiges Ergebnis dar, jedoch handelt es sich dabei um die a priori geplante

Analyse dieser Ereignisse. Für die zweite untersuchte Kategorie an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Hautausschlag“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Insgesamt kann zur Interpretation der Relevanz dieser Ergebnisse eingeschätzt werden, dass es sich bei den identifizierten unerwünschten Ereignissen in der Detailbetrachtung nach SOC’s und PT’s um überwiegend leichte bis mäßige Schweregrade handelt, diese meist nicht schwerwiegend waren und nur bei einem einzigen Patienten zum Abbruch der Studienmedikation führten.

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 VX17-445-102. Somit erweist sich die Datenlage zur Sicherheit/Verträglichkeit auch bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) über 48 Wochen als stabil.

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse soll in der Gesamtschau keiner dieser Detaileffekte (zugunsten oder zuungunsten von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)) im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert werden. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens 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_1% und BMI, pulmonale Exazerbationen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und acht weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo vergleichbares Profil für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 fast ausschließlich für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im gesamten**

Anwendungsgebiet A gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **BSC** *(Best Supportive Care*) als **erheblich** eingestuft.

Ergebnissicherheit:

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX17-445-102 (Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)) versus Placebo; beides jeweils zuzüglich BSC) 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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) ableitbar.

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

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 (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) im Anwendungsgebiet A 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 4-118: 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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen.	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) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2) 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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) 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 (55). 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 (56) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 37).

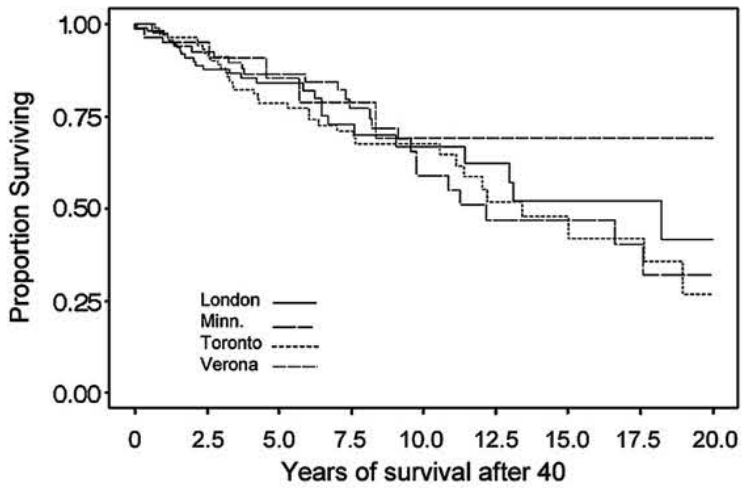


Abbildung 37: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

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 (57). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert (14). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (58). 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 (59). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV_1%) (14).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV_1% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert (60). Abbildung 38 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%.

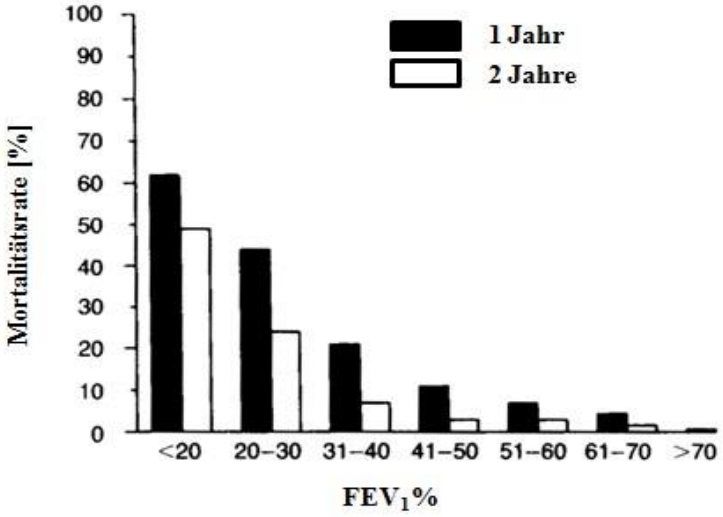


Abbildung 38: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV_1% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV_1% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV_1 < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (60). Eine weitere Untersuchung (61) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV_1%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV_1%, 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_1% 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_1% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (62).

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_1% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (29). Das Hazard Ratio für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV_1%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV_1%, entspricht das im umgekehrten Fall einem Hazard Ratio von 1,5. Weitere Untersuchungen (63, 64) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV_1% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV_1% 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_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (14). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex im Jahr 2012 an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV_1% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (17).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). 2019.
4. European Medicines Agency. EPAR Kalydeco® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-257. 27. Februar 2020. 2020.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 7. Februar 2013. 2013.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 19. Februar 2015. 2015.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
15. 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.
16. 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.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
18. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
19. 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.
20. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75-88.
21. 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.
22. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
24. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
25. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
26. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One. 2013;8(4):e62917.
27. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):569-77.
28. Hoogendoorn, M, Feenstra, TL, Hoogenveen, RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:435-44.
29. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153(4):345-52.
30. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331(10):637-42.

31. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(9):921-8.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87-94.
36. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
37. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378-86.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Clinicaltrials.gov. 2019. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444; [Zugriff am: 09.07.2020].
49. 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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28 [Zugriff am: 09.07.2020].
50. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX17-445-102. 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 and a Minimal Function Mutation (F/MF). 02.07.2019. Version 1.0. 2019.
51. Middleton, PG, Mall, MA, Drevinek, P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.
52. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen zur Begleitmedikation in der Studie VX17-445-102. 2020.
53. 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.
54. 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].
55. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41(2):161-5.
56. 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.
57. 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.
58. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criee, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie. 2007;61(5):e1-40.
59. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	09.07.2020
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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 MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4.715.975
S21	S19 NOT S20	926.502
S22	S15 AND S21	15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	09.07.2020
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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[a]

[a] Dublikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	09.07.2020	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.07.2020
Suchstrategie	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]
Treffer	18

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	09.07.2020
Suchstrategie	Suche 1: trikafta OR kaftrio Suche 2: (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")
Treffer	Suche 1: 3 Suche 2: 12 Unikate: 12

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.07.2020
Suchstrategie	Suche 1: elexacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445 Suche 2: kaftrio OR trikafta Suche 3: ivacaftor AND tezacaftor AND elexacaftor Suche 4: ivacaftor AND tezacaftor AND VX-445 Suche 5: vx-770 AND vx-661 AND vx-445
Treffer	insgesamt: 98 davon Duplikate: 71 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	Auschlussgrund
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.	A6
2.	Jain, R, Mall, M, Drevinek, P, et al. Phase 3 efficacy and safety of the ELX/TEZ/ iva triple combination in people with CF and F508del/minimal function genotypes. Pediatric pulmonology. 2019;54:346-7.	A8

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Registertreffer	Ausschluss-grund
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
5.	Euctr. 2017. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A6
6.	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 Homozygous for the F508del Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1

7.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1
8.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A1
9.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
10.	Euctr. 2020. A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
11.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5
12.	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), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210;	A5
13.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471;	A6
14.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548;	A1
15.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779;	A1
16.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574;	A5
17.	Clinicaltrials.gov. 2018. Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692;	A2
18.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2019. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061;	A5
20.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806;	A5

21.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366;	A5
22.	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), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353;	A1
23.	Clinicaltrials.gov. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702;	A5
24.	Clinicaltrials.gov. 2019. A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047;	A5
25.	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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790;	A1
26.	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, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A1
27.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A5
28.	Clinicaltrials.gov. 2020. Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A2
29.	ICTRP. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A6
30.	ICTRP. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A6
31.	ICTRP. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A5
32.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
33.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A1
34.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A5

35.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
36.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
37.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
38.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
39.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A5
40.	ICTRP. 2019. A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1
41.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A1
42.	ICTRP. 2019. Study Evaluating the Safety of Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Cystic Fibrosis Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A5
43.	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1
44.	ICTRP. 2017. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03227471	A6
45.	ICTRP. 2018. Trikafta in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03506061	A5
46.	ICTRP. 2018. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525548	A1
47.	ICTRP. 2018. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525574	A5

48.	ICTRP. 2018. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03691779	A1
49.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043806	A5
50.	ICTRP. 2019. Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056702	A5
51.	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: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058210	A5
52.	ICTRP. 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105972	A1
53.	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: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183790	A1
54.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362761	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 4-119 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 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit einer F508del-Mutation auf einem und einer Minimalfunktions-Mutation auf dem anderen Allel des CFTR-Gens. Sekundäre Ziele: • Untersuchung der Sicherheit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor • Untersuchung der Pharmakodynamik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor • Untersuchung der Pharmakokinetik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische und parallele Phase 3 Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Originale Protokoll Version 1.0 (01.02.2018)** **Protokoll Version 2.0 (13.04.2018, vor Einschluss des ersten Patienten):** • Aktualisierung der Studienmedikation, indem Ivacaftor anstelle von VX-561 mit detaillierten Angaben zur Dosierung hinzugefügt wurde. • Hinzufügen von einer PK-Untersuchung zwei Stunden nach klinischer Dosierung. • Hinzufügen von Informationen bzgl. Therapieunterbrechung aufgrund von Hautausschlag, Verdeutlichen, dass keine Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten erlaubt sind. • Hinzufügen eines Dienstleisters für die Modellierung und Simulation zur Liste der Personen, für die die Verblindung aufgehoben werden kann. • Aktualisierung des Abschnitts über den statistischen Analyseplan. • Anpassen der Kategorien von geeigneten Mutationen, um die Definition des Appendix besser wiederzugeben. **Protokoll Version 3.0 (19.07.2018):** • Entfernen von G6PD Mangel und vorherige Hämolyse als Ausschlusskriterien; Aktualisierung von Regeln zur Unterbrechung der Studienmedikation. • Aktualisierung von Textpassagen, die den aktuellen Zulassungsstatus von Symdeko/Symkevi (TEZ/IVA) abbilden. Weitere kleinere Änderungen in landesspezifischen Protokollversionen.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben. 2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten. 3. Patienten, die 12 Jahre oder älter sind am Tag der Einverständniserklärung 4. Bestätigte CF-Diagnose, die vom Prüfarzt gestellt wurde. 5. Patienten, die heterozygot mit einer F508del-Mutation auf dem einen Allel und einer Minimalfunktions-Mutation auf dem anderen Allel des CFTR-Gens sind. 6. $FEV_1 \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ 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). 7. Stabile CF-Erkrankung, nach Beurteilung durch den Prüfarzt. 8. Bereitschaft einem stabile CF Medikamentenregime zu folgen, während der gesamten Studiendauer . **Ausschlusskriterien:** 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: • Vorherige Zirrhose mit/ohne portaler Hypertonie. • Solide Organ- oder hämatologische Transplantation. • Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, z.B. Cannabis, Kokain oder Opiate (nach Einschätzung des Prüfarztes). • Tumorerkrankung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom oder

		Basalzellkrebs der Haut, Carcinoma in situ der Gebärmutter vom Stadium 0; alle drei ohne Rezidiv innerhalb der letzten 5 Jahre). 2. Jedwede folgenden beim Screening gemessenen Laborwerte: • Hämoglobin < 10 g/dL • Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN • AST, ALT, GGT oder ALP ≥ 3 × ULN • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationsrate ≤ 50 mL/min/1.73 m^2 (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten ≥ 18 Jahren und ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 (anhand Counahan-Barret-Gleichung berechnet) für Patienten zwischen 12 und ≤ 17 Jahren. 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 Tag 1 (erste Dosisgabe der Studie). 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: • Der Patient hatte im Atemwegsystem keine positive Kultur bzgl. dieser Organismen innerhalb der letzten 12 Monate vor seiner Einwilligung zur Studienteilnahme. • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung, die letzte davon innerhalb der letzten 6 Monate vor Einwilligung zur Studienteilnahme). 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. 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. 7. Einnahme einer Medikation, die laut Protokollvorgaben unzulässig ist, während der definierten Zeit vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 8. Schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening (Serum) und zu Tag 1 vorweisen (Urin) 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: • der Patient unabhängig lebt und wohnt und nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie oder • der Patient an einem anderen Studienzentrum teilnimmt, an welchem der Familienangehörige nicht angestellt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 14 Ländern (USA, Australien, Kanada, Italien, Frankreich, Niederlande, Belgien, Deutschland, UK, Österreich, Tschechien, Schweden, Griechenland)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm 1: • 200 mg ELX qd, oral • 100 mg TEZ qd, oral • 150 mg IVA q12h, oral Studienarm 2: • Placebo, oral
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: Absolute Änderung des FEV_1% bis Woche 24 gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte: • Absolute Änderung des FEV_1% zu Woche 4 gegenüber Baseline • Anzahl pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 4 gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24 • Absolute Änderung des BMI z-Score zu Woche 24 gegenüber Baseline (für Patienten ≤ 20 Jahre zu Studienbeginn) • Absolute Änderung des Körpergewichts zu Woche 24 gegenüber Baseline • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung des FEV_1% zu Woche 24 gegenüber Baseline) und des sekundären Endpunkts (Anzahl von PE bis Woche 24) bestimmt. Unter der Annahme, dass für den primären Endpunkt in beiden Studienarmen der gleiche Effekt auftritt mit einer Standardabweichung von 7 Prozentpunkten innerhalb der Gruppen, wird davon ausgegangen, dass 180 Patienten pro Studienarm (einschließlich einer Drop-Out Rate von 10%) nötig sind, um 99% Power zu gewährleisten. Dieser Berechnung liegt ein zweiseitiger 2-Stichproben t-Test zugrunde mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Für den sekundären PE-Endpunkt führt diese Fallzahl zu einer Power von 80%. Dieser Berechnung liegt eine Rate von 0,6 im Placebo-Arm zugrunde, eine Reduktion um 40% im IVA/TEZ/ELX-Arm und ein Überdispersionsparameter von 0,5. Dies basiert auf einem zweiseitigen 2-Stichproben negativem Binomialmodell für das Verhältnis der Raten mit einem Signifikanzniveau von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	A priori war eine Zwischenanalyse geplant, die durchgeführt werden sollte, nachdem mind. 140 Patienten den Studienbesuch zu Woche 4 und mind. 100 Patienten den Studienbesuch zu Woche 12 durchlaufen hatten. Die Zwischenanalyse wurde von einem unabhängigen externen Biostatistiker durchgeführt, die Ergebnisse wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) beurteilt. Basierend auf dessen Beurteilung war die Möglichkeit gegeben, für einzelne Vertex-Mitarbeiter die Verblindung aufzuheben, um ggf. lokalen regulatorischen Anforderungen gerecht zu werden. Die gesamte Qualität der Studie wurde dadurch nicht gefährdet. A priori wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt. Es war durch regelmäßige DMC Meetings sichergestellt, dass die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken jederzeit abgebrochen werden konnte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch externen Anbieter (Cytel, Inc.)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: • Baseline FEV_1% (<70% vs. ≥70%) • Alter bei Screening (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Probanden wurden in den Studienzentren aufgenommen. Ein Interactive Web-Response-System (IWRS) wurde verwendet, um die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. 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 Prüfärzte waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Absolute Änderung des FEV_1% bis Woche 24 gegenüber Baseline: MMRM mit den Änderungen zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16 und Woche 24 als abhängige Variablen; adjustiert nach Baseline FEV_1% (< 70% / ≥ 70%), Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Sekundäre Endpunkte: • Absolute Änderung des FEV_1% zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Anzahl pulmonale Exazerbationen bis Woche 24: negative Binomialregression mit dem Logarithmus der individuellen Dauer der PE-Analyseperiode [Jahre] als Offset; adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R zu Woche 4 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24: Cox PH Modell adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht; Kaplan-Meier Analyse mit Grafik. • Absolute Änderung des BMI z-Score zu Woche 24 gegenüber Baseline (für Patienten ≤ 20 Jahre zu Studienbeginn): MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Absolute Änderung des Körpergewichts zu Woche 24 gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Baseline FEV_1%, Alter (Screening) und Geschlecht. • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse / Laborwerte): deskriptive Darstellungen

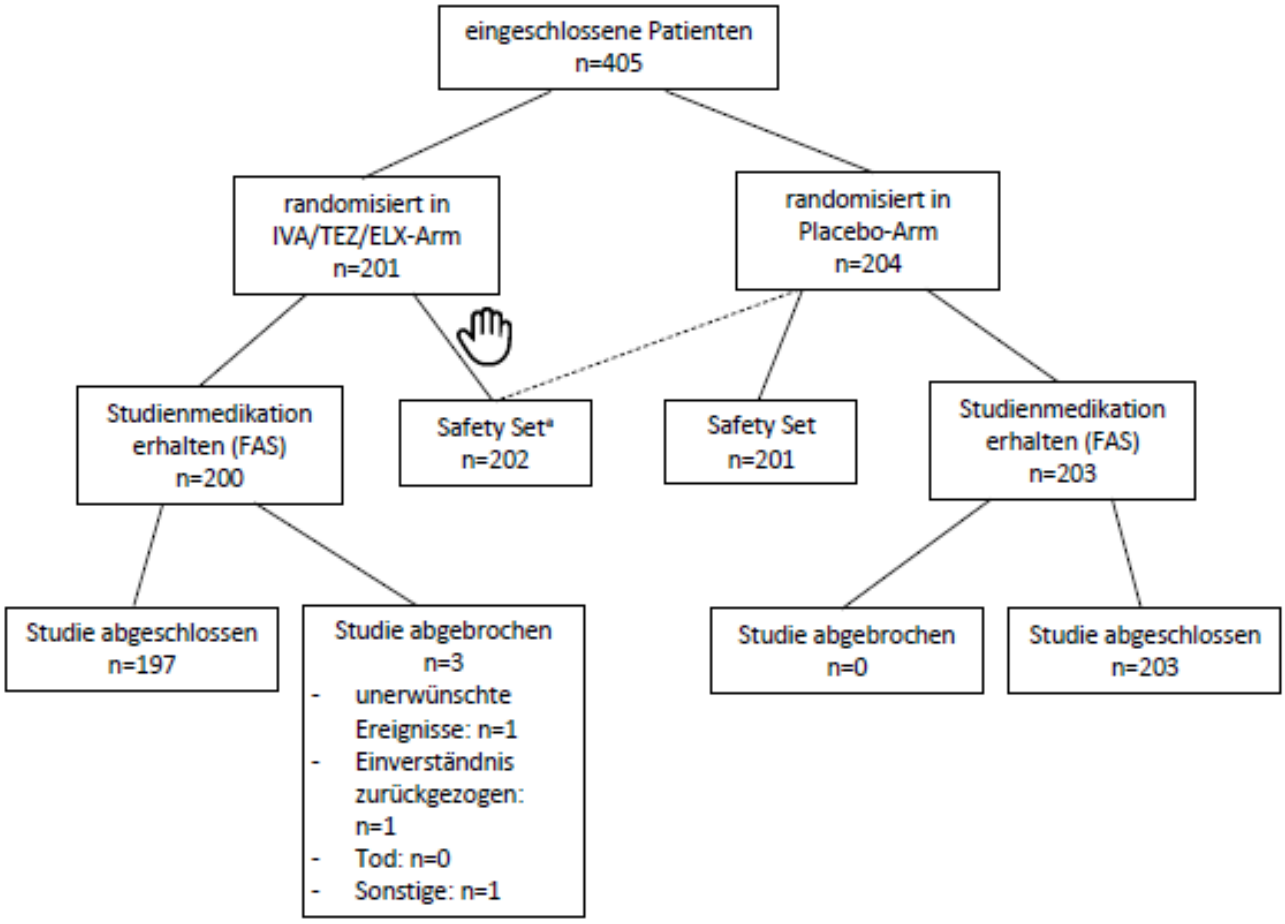
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren a priori Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18/ ≥ 18 Jahre) • FEV_1%-Wert bei Baseline (< 70% / ≥ 70%) • Geschlecht • Region (Nordamerika / Europa inkl. Australien) • Vorherige Verwendung von inhalativen Antibiotika (ja / nein) • Vorherige Verwendung von Dornase Alfa (ja / nein) • Vorherige Verwendung von inhalativen Bronchodilatoren (ja / nein) • Vorherige Verwendung von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein) • Vorherige Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden (ja / nein) • Vorherige Verwendung von Azithromycin (ja / nein) • Infektion von Pseudomonas aeruginosa innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening (ja / nein) Für den primären Endpunkt wurde als Sensitivitätsanalyse ein MMRM gerechnet, bei dem fehlende Daten mittels multipler Imputation ersetzt wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	

	IVA/TEZ/ELX	Placebo
a)	201	204
b)	200	203
c)	200	203

Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IVA/TEZ/ELX: 1 Patient Placebo: 1 Patient Es sind keine Gründe im Studienbericht angegeben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: *Beginn:* 13.06.2018 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) *Ende:* 24.04.2019 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur 24-Wochen Analyse.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Zwei Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, bekamen fälschlicherweise jeweils mind. eine Dosis von IVA/TEZ/ELX. Diese Patienten werden im FAS des Placebo-Arm und im Safety Set des IVA/TEZ/ELX-Arm ausgewertet.

Abbildung 39: Flow-Chart der Studie VX17-445-102

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX17-445-105

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: 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. Sekundäre Ziele: • Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor • Untersuchung der Pharmakodynamik von Elexacaftor in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	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	**Originale Protokoll Version 1.0 (01.02.2018)** **Protokoll Version 2.0 (13.04.2018, vor Einschluss des ersten Patienten):** • Aktualisierung der Studienmedikation, indem Ivacaftor anstelle von VX-561 mit detaillierten Angaben zur Dosierung hinzugefügt wurde. • Hinzufügen von zusätzlichen Messungen von Körpergröße und –gewicht zu Tag 15. • Hinzufügen von Informationen bzgl. Therapieunterbrechung aufgrund von Hautausschlag, Verdeutlichen, dass keine Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten erlaubt sind. • Aktualisierung des Abschnitts über den statistischen Analyseplan. **Protokoll Version 3.0 (19.07.2018):** • Entfernen von G6PD Mangel und vorherige Hämolyse als Ausschlusskriterien; Aktualisierung von Regeln zur Unterbrechung der Studienmedikation. • Aktualisierung von Textpassagen, die den aktuellen Zulassungsstatus von Symdeko/Symkevi (TEZ/IVA) abbilden. • Aktualisierung der Terminologie für die Analyse-Populationen. • Aktualisierung der Definition für Baseline für die Analyse der Langzeit-Wirksamkeit. • Verdeutlichung der geplanten Analyse für die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen. • Weitere kleinere redaktionelle Änderungen. **Protokoll Version 4.0 (17.12.2019):** • Entfernen sensitiver OATP1B1 Substrate von der Liste der nicht zulässigen Begleitmedikation. • 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. • Aktualisierte Anleitung, dass im Falle von verpassten Dosierungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eher die Tripel-Kombination als IVA eingenommen werden soll. • Entfernen der relativen Veränderung des FEV_1% von der Liste der zusätzlichen Endpunkte, da die Datenerfassung eine solche Analyse nicht ermöglicht. • Verdeutlichen der Zeitpunkte zur Erfassung der Körpergröße. • Hinzufügen eines Zeitfensters, in welchem die ophtalmologische Untersuchung zu erfolgen hat, um mehr Flexibiltät zu ermöglichen. • Verdeutlichung des Textes bzgl der zulässigen Kontrazeptiva.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesenen Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung unterzeichnet haben. 2. Bereitschaft sich an Visiten, Behandlungspläne, Studieneinschränkungen, Labortests, kontrazeptiven Richtlinien oder Studienprozessen zu halten. 3. Keine widerrufene Einverständniserklärung ein einer der Vorgängerstudien. 4. Vorliegen mind. eines der folgenden Kriterien: • Behandlung in einer der Vorgängerstudien wurde zu Ende geführt. • Falls Therapieunterbrechung(en) in einer der Vorgängerstudien vorlagen, wurden die Studienbesuche bis zum Studienende komplett durchgeführt. 5. Bereitschaft einem stabile CF Medikamentenregime zu folgen, während der gesamten Studiendauer . **Ausschlusskriterien:** 1. Vorausgegangene Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. 2. Schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor Einnahme der ersten Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest Tag 1 vorweisen. 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) 4. Aktuelle Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie mit Ausnahme der Vorgängerstudien. Teilnahme an einer

Item[a]	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 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) + zuzüglich Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) (zusätzlich zu *Best Supportive Care*)
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: nicht definiert Sekundäre Endpunkte: • Absolute Änderung des FEV_1% gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline • Anzahl pulmonaler Exazerbationen • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation • Absolute Änderung des BMI gegenüber Baseline • Absolute Änderung des BMI z-Score gegenüber Baseline • Absolute Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R gegenüber Baseline • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalwerte)
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[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	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. Es war durch regelmäßige DMC Meetings sichergestellt, dass die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken jederzeit abgebrochen werden konnte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht relevant (einarmige Studie)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht relevant (einarmige Studie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht relevant (einarmige Studie)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht relevant (einarmige Studie)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	nicht relevant (offene, einarmige Studie)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant (offene, einarmige Studie)
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: nicht definiert Sekundäre Endpunkte: • Absolute Änderung des FEV_1% gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Anzahl pulmonaler Exazerbationen: negative Binomialregression adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation: Kaplan-Meier Methode • Absolute Änderung des BMI gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • 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_1% (Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Absolute Änderung des Körpergewichts gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Absolute Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R gegenüber Baseline: MMRM adjustiert nach Behandlung in Vorgängerstudie, Visit, Behandlung×Visit, Baseline FEV_1% (Vorgängerstudie), Alter (Screening Vorgängerstudie) und Geschlecht. • Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalwerte): deskriptive Darstellungen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es war geplant, dass die Subpopulationen aus den beiden Vorgängerstudien zusätzlich getrennt ausgewertet werden. 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 a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><th></th><th>IVA/TEZ/ELX</th></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> Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2: 13 Patienten: • unerwünschte Ereignisse: n=7 • Wunsch des Patienten: n=2 • Lost to Follow-Up: n=1 • Schwangerschaft: n=3
14	Aufnahme / Rekrutierung	

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

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

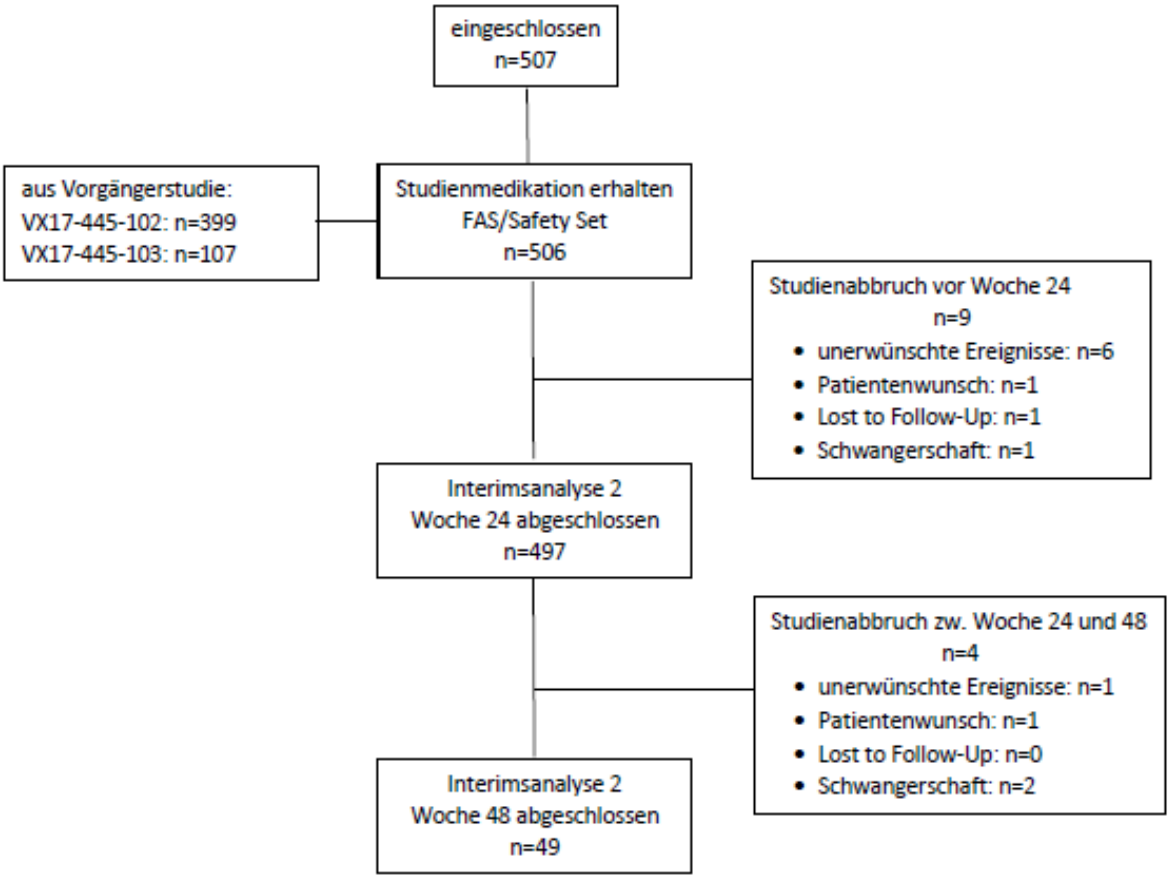


Abbildung 40: Flow-Chart der Interimsanalyse 2 der Studie VX17-445-105

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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX17-445-102

Studie: VX17-445-102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX17-445-102	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, 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 VX17-445-102 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 24**
- **Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24**
- **Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Erhöhte Transaminasenwerte**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24: Hautausschlag**

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 24 sowie Responderanalyse**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24**

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 4-122 (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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen der Studie VX17-445-102

Table 2.1.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	61.25 (15.51)	61.65 (15.01)
Week 24		
n	191	183
mean (SD)	59.89 (16.55)	74.86 (16.40)
Absolute Change at Week 24		
n	191	183
mean (SD)	-1.01 (7.17)	13.98 (11.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	196
LS mean (SE)	-0.39 (0.54)	13.86 (0.55)
95% CI of LS mean	(-1.45, 0.68)	(12.78, 14.95)
P-value within Treatment	0.4766	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.25 (12.73, 15.77)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.84 (0.12)
Hedge's 95% CI		(1.60, 2.07)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	8 (3.94)	121 (60.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		15.5445 (7.9203, 30.5079)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		50.2353 (22.3098, 113.1156)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [3]	-	N/C

-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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^2) at Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	21.31 (3.14)	21.49 (3.07)
Week 24		
n	202	198
mean (SD)	21.39 (3.06)	22.64 (3.13)
Absolute Change at Week 24		
n	202	198
mean (SD)	0.09 (0.86)	1.12 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	202	198
LS mean (SE)	0.09 (0.07)	1.13 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.05, 0.22)	(0.99, 1.26)
P-value within Treatment	0.2011	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.04 (0.85, 1.23)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.09 (0.11)
Hedge's 95% CI		(0.88, 1.30)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline ppFEV$_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.4
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for Subjects ≤20 Years at Baseline
Full Analysis Set

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	74	71
mean (SD)	-0.40 (0.98)	-0.37 (0.79)
Week 24		
n	68	64
mean (SD)	-0.30 (0.83)	0.01 (0.64)
Absolute Change at Week 24		
n	68	64
mean (SD)	0.04 (0.37)	0.36 (0.43)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	68	64
LS mean (SE)	0.04 (0.05)	0.34 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.05, 0.14)	(0.25, 0.44)
P-value within Treatment	0.3440	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.30 (0.17, 0.43)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.77 (0.18)
Hedge's 95% CI		(0.42, 1.13)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.5
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	201	199
mean (SD)	102.93 (9.78)	102.30 (11.85)
Week 24		
n	190	185
mean (SD)	102.43 (9.57)	57.85 (21.87)
Absolute Change at Week 24		
n	190	185
mean (SD)	-0.73 (7.94)	-44.63 (23.28)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	201	199
LS mean (SE)	-0.35 (0.92)	-42.19 (0.92)
95% CI of LS mean	(-2.15, 1.45)	(-44.01, -40.37)
P-value within Treatment	0.7006	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-41.84 (-44.40, -39.28)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.21 (0.15)
Hedge's 95% CI		(-3.51, -2.91)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.6
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	76 (37.44)	31 (15.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4106 (0.2859, 0.5898)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2939 (0.1804, 0.4787)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2000 (-0.2855, -0.1145)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	27 (13.30)	7 (3.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2701 (0.1212, 0.6020)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0014
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2289 (0.0963, 0.5444)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0009
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [3]	-	N/C

-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.6
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	42 (20.69)	9 (4.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2235 (0.1128, 0.4427)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1670 (0.0775, 0.3598)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [3]	-	N/C

-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.7.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	76 (37.44)	31 (15.50)
Subjects Censored	127 (62.56)	169 (84.50)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	10.0000	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9606 (0.9227, 0.9801)	0.9900 (0.9606, 0.9975)
4 Weeks	0.9064 (0.8572, 0.9393)	0.9750 (0.9410, 0.9895)
8 Weeks	0.8079 (0.7466, 0.8557)	0.9450 (0.9028, 0.9691)
12 Weeks	0.7192 (0.6519, 0.7757)	0.9048 (0.8548, 0.9382)
24 Weeks	0.6290 (0.5583, 0.6915)	0.8423 (0.7831, 0.8865)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3409 (0.2242, 0.5183)
P-value*	-	<0.0001

-CI: Confidence interval.
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).

Table 2.1.8.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	27 (13.30)	7 (3.50)
Subjects Censored	176 (86.70)	193 (96.50)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9951 (0.9656, 0.9993)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9803 (0.9484, 0.9926)	0.9950 (0.9650, 0.9993)
8 Weeks	0.9507 (0.9104, 0.9732)	0.9900 (0.9606, 0.9975)
12 Weeks	0.9163 (0.8687, 0.9471)	0.9748 (0.9406, 0.9895)
24 Weeks	0.8670 (0.8121, 0.9068)	0.9647 (0.9275, 0.9830)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2505 (0.1091, 0.5754)
P-value*	-	0.0011

-CI: Confidence interval.
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring hospitalization were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).

Table 2.1.9.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	42 (20.69)	9 (4.50)
Subjects Censored	161 (79.31)	191 (95.50)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9852 (0.9549, 0.9952)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9606 (0.9227, 0.9801)	0.9950 (0.9650, 0.9993)
8 Weeks	0.9212 (0.8746, 0.9510)	0.9850 (0.9542, 0.9951)
12 Weeks	0.8719 (0.8176, 0.9109)	0.9698 (0.9341, 0.9863)
24 Weeks	0.7931 (0.7306, 0.8427)	0.9547 (0.9147, 0.9762)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1921 (0.0935, 0.3949)
P-value*	-	<0.0001

-CI: Confidence interval.
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation requiring hospitalization were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	69.98 (17.76)	68.28 (16.91)
Week 24		
n	202	197
mean (SD)	67.42 (19.86)	85.19 (15.96)
Absolute Change at Week 24		
n	202	197
mean (SD)	-2.46 (16.40)	16.99 (18.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-2.69 (0.98)	17.54 (0.99)
95% CI of LS mean	(-4.61, -0.77)	(15.60, 19.47)
P-value within Treatment	0.0062	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	20.23 (17.50, 22.96)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.45 (0.11)
Hedge's 95% CI		(1.23, 1.67)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	77.18 (23.46)	78.78 (22.14)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	77.56 (23.99)	83.00 (20.08)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	0.38 (16.60)	4.43 (17.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	0.40 (0.95)	4.24 (0.96)
95% CI of LS mean	(-1.47, 2.27)	(2.35, 6.12)
P-value within Treatment	0.6719	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.84 (1.18, 6.49)
P-value vs Placebo	-	0.0048
Hedge's G (SD)		0.28 (0.10)
Hedge's 95% CI		(0.09, 0.48)
Hedge's P-value		0.0050

-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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	83.36 (16.89)	83.06 (18.10)
Week 24		
n	202	197
mean (SD)	83.22 (17.07)	83.93 (17.69)
Absolute Change at Week 24		
n	202	197
mean (SD)	-0.06 (15.89)	0.73 (16.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-0.44 (0.94)	2.08 (0.94)
95% CI of LS mean	(-2.28, 1.40)	(0.22, 3.93)
P-value within Treatment	0.6408	0.0284
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.51 (-0.10, 5.13)
P-value vs Placebo	-	0.0594
Hedge’s G (SD)		0.19 (0.10)
Hedge’s 95% CI		(-0.01, 0.38)
Hedge’s P-value		0.0599

-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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	89.11 (17.55)	90.00 (17.93)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	87.08 (19.21)	92.14 (15.93)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	-2.03 (14.92)	2.19 (16.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-2.40 (0.81)	2.48 (0.82)
95% CI of LS mean	(-3.99, -0.80)	(0.88, 4.09)
P-value within Treatment	0.0033	0.0025
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.88 (2.62, 7.15)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.42 (0.10)
Hedge's 95% CI		(0.22, 0.62)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	80.20 (16.71)	82.05 (15.99)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	79.00 (18.47)	84.50 (15.68)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	-1.20 (12.58)	2.60 (12.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-0.91 (0.67)	2.47 (0.68)
95% CI of LS mean	(-2.23, 0.41)	(1.14, 3.80)
P-value within Treatment	0.1774	0.0003
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.37 (1.50, 5.25)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge’s G (SD)		0.35 (0.10)
Hedge’s 95% CI		(0.16, 0.55)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	179	185
mean (SD)	64.25 (20.13)	63.48 (20.49)
Week 24		
n	181	184
mean (SD)	59.79 (22.87)	75.91 (20.78)
Absolute Change at Week 24		
n	179	184
mean (SD)	-4.53 (16.13)	12.44 (18.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	179	185
LS mean (SE)	-4.43 (1.09)	12.61 (1.07)
95% CI of LS mean	(-6.58, -2.29)	(10.51, 14.71)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	17.05 (14.07, 20.02)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.17 (0.11)
Hedge's 95% CI		(0.95, 1.39)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	76.44 (21.57)	76.54 (21.67)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	72.17 (25.81)	85.41 (19.14)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	-4.27 (15.47)	8.85 (17.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-3.25 (0.91)	9.20 (0.92)
95% CI of LS mean	(-5.03, -1.47)	(7.40, 11.00)
P-value within Treatment	0.0004	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.45 (9.92, 14.99)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge’s G (SD)		0.96 (0.11)
Hedge’s 95% CI		(0.75, 1.17)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	179	185
mean (SD)	83.30 (15.23)	81.67 (17.48)
Week 24		
n	180	183
mean (SD)	80.69 (19.57)	86.20 (17.53)
Absolute Change at Week 24		
n	178	183
mean (SD)	-2.45 (14.02)	4.55 (15.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	179	185
LS mean (SE)	-2.42 (0.83)	4.42 (0.81)
95% CI of LS mean	(-4.05, -0.79)	(2.82, 6.02)
P-value within Treatment	0.0037	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.84 (4.58, 9.10)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.62 (0.11)
Hedge's 95% CI		(0.41, 0.83)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	68.84 (17.88)	70.55 (17.01)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	67.40 (18.97)	76.53 (16.49)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	-1.44 (11.85)	5.95 (14.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-1.27 (0.77)	4.60 (0.78)
95% CI of LS mean	(-2.78, 0.25)	(3.07, 6.12)
P-value within Treatment	0.1010	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.86 (3.71, 8.02)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.53 (0.10)
Hedge's 95% CI		(0.33, 0.73)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	203	200
mean (SD)	61.41 (20.15)	59.17 (19.23)
Week 24		
n	203	198
mean (SD)	60.04 (20.07)	64.48 (18.04)
Absolute Change at Week 24		
n	203	198
mean (SD)	-1.37 (13.40)	5.67 (16.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	203	200
LS mean (SE)	-1.97 (0.84)	4.86 (0.84)
95% CI of LS mean	(-3.61, -0.33)	(3.20, 6.52)
P-value within Treatment	0.0189	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.83 (4.50, 9.16)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.57 (0.10)
Hedge's 95% CI		(0.37, 0.77)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	179	185
mean (SD)	63.78 (18.26)	62.79 (17.07)
Week 24		
n	181	184
mean (SD)	58.93 (20.41)	69.43 (19.25)
Absolute Change at Week 24		
n	179	184
mean (SD)	-5.07 (15.38)	6.66 (17.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	179	185
LS mean (SE)	-5.26 (0.98)	7.87 (0.96)
95% CI of LS mean	(-7.18, -3.33)	(5.98, 9.75)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.12 (10.45, 15.79)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.00 (0.11)
Hedge's 95% CI		(0.78, 1.22)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.10.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight

	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX N = 200
Baseline		
n	179	185
mean (SD)	74.12 (31.71)	74.41 (30.99)
Week 24		
n	180	183
mean (SD)	74.44 (32.31)	89.25 (22.64)
Absolute Change at Week 24		
n	178	183
mean (SD)	0.75 (30.26)	14.94 (28.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	179	185
LS mean (SE)	0.08 (1.75)	13.20 (1.71)
95% CI of LS mean	(-3.35, 3.52)	(9.83, 16.56)
P-value within Treatment	0.9620	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.11 (8.35, 17.88)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.56 (0.11)
Hedge's 95% CI		(0.35, 0.77)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.1.11
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set

	Placebo N = 203 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 200 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	52 (25.62)	156 (78.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0801 (2.4131, 3.9316)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.5675 (6.6411, 16.8151)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5255 (0.4429, 0.6080)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001

-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.1698
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.6577
Sex (Male vs. Female)[3]	0.9498
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.3741
Prior use of inhaled antibiotics (Yes vs. No)[1]	0.5534
Prior use of domase alfa (Yes vs. No)[1]	0.2812
Prior use of inhaled bronchodilator (Yes vs. No)[1]	0.2372
Prior use of inhaled hypertonic saline (Yes vs. No)[1]	0.9115
Prior use of inhaled corticosteroids (Yes vs. No)[1]	0.6241
Prior use of azithromycin (Yes vs. No)[1]	0.1541
Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Negative vs. Positive)[1]	0.5387

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	52.28 (9.68)	53.03 (10.19)
Week 24		
n	129	125
mean (SD)	51.66 (12.15)	68.45 (14.80)
Absolute Change at Week 24		
n	129	125
mean (SD)	-0.34 (7.00)	15.45 (11.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	130
LS mean (SE)	0.02 (0.71)	15.37 (0.72)
95% CI of LS mean	(-1.38, 1.41)	(13.95, 16.80)
P-value within Treatment	0.9794	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.35 (13.35, 17.35)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.85 (0.15)
Hedge's 95% CI		(1.56, 2.14)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	79.48 (6.44)	78.37 (6.00)
Week 24		
n	62	58
mean (SD)	77.03 (10.08)	88.65 (9.97)
Absolute Change at Week 24		
n	62	58
mean (SD)	-2.40 (7.37)	10.82 (8.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	66
LS mean (SE)	-1.28 (0.78)	10.91 (0.79)
95% CI of LS mean	(-2.83, 0.27)	(9.35, 12.48)
P-value within Treatment	0.1049	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.19 (9.98, 14.40)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.89 (0.21)
Hedge's 95% CI		(1.48, 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	67.81 (14.73)	68.15 (16.09)
Week 24		
n	56	48
mean (SD)	69.23 (14.61)	83.70 (16.50)
Absolute Change at Week 24		
n	56	48
mean (SD)	1.92 (9.10)	17.03 (13.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	53
LS mean (SE)	3.51 (1.19)	17.75 (1.26)
95% CI of LS mean	(1.15, 5.88)	(15.26, 20.25)
P-value within Treatment	0.0039	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.24 (10.93, 17.55)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.54 (0.21)
Hedge's 95% CI		(1.11, 1.96)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	58.50 (15.05)	59.12 (13.81)
Week 24		
n	135	135
mean (SD)	56.02 (15.79)	71.71 (15.23)
Absolute Change at Week 24		
n	135	135
mean (SD)	-2.23 (5.81)	12.90 (10.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	143
LS mean (SE)	-1.36 (0.60)	12.84 (0.60)
95% CI of LS mean	(-2.55, -0.18)	(11.66, 14.02)
P-value within Treatment	0.0246	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.20 (12.54, 15.86)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.97 (0.14)
Hedge's 95% CI		(1.69, 2.25)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	60.92 (15.59)	61.67 (15.40)
Week 24		
n	94	90
mean (SD)	58.68 (15.89)	73.81 (16.43)
Absolute Change at Week 24		
n	94	90
mean (SD)	-1.34 (6.77)	13.42 (11.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	100
LS mean (SE)	-0.62 (0.78)	13.42 (0.80)
95% CI of LS mean	(-2.17, 0.92)	(11.84, 15.00)
P-value within Treatment	0.4254	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.04 (11.84, 16.25)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.75 (0.16)
Hedge's 95% CI		(1.42, 2.07)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	61.61 (15.50)	61.62 (14.65)
Week 24		
n	97	93
mean (SD)	61.07 (17.16)	75.87 (16.41)
Absolute Change at Week 24		
n	97	93
mean (SD)	-0.69 (7.56)	14.53 (10.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-0.14 (0.76)	14.34 (0.77)
95% CI of LS mean	(-1.63, 1.36)	(12.82, 15.85)
P-value within Treatment	0.8564	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.47 (12.35, 16.60)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.92 (0.17)
Hedge's 95% CI		(1.58, 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	61.22 (15.76)	61.96 (15.03)
Week 24		
n	114	108
mean (SD)	60.23 (16.99)	74.66 (16.18)
Absolute Change at Week 24		
n	114	108
mean (SD)	-0.47 (7.33)	13.18 (9.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	115
LS mean (SE)	-0.26 (0.65)	13.41 (0.66)
95% CI of LS mean	(-1.55, 1.02)	(12.10, 14.72)
P-value within Treatment	0.6879	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.67 (11.84, 15.51)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.91 (0.16)
Hedge's 95% CI		(1.60, 2.22)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	61.31 (15.25)	61.20 (15.06)
Week 24		
n	77	75
mean (SD)	59.40 (15.97)	75.14 (16.83)
Absolute Change at Week 24		
n	77	75
mean (SD)	-1.81 (6.88)	15.15 (13.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	81
LS mean (SE)	-0.48 (0.95)	14.50 (0.96)
95% CI of LS mean	(-2.36, 1.39)	(12.61, 16.39)
P-value within Treatment	0.6098	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.98 (12.33, 17.64)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.73 (0.18)
Hedge's 95% CI		(1.37, 2.09)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled antibiotics = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 132	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	132	118
mean (SD)	58.59 (15.33)	58.62 (13.90)
Week 24		
n	125	111
mean (SD)	56.62 (16.19)	72.68 (15.34)
Absolute Change at Week 24		
n	125	111
mean (SD)	-1.72 (6.81)	14.36 (11.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	132	117
LS mean (SE)	-0.94 (0.68)	14.06 (0.72)
95% CI of LS mean	(-2.28, 0.40)	(12.64, 15.47)
P-value within Treatment	0.1666	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.00 (13.08, 16.93)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.92 (0.15)
Hedge's 95% CI		(1.62, 2.22)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled antibiotics = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 71	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	71	82
mean (SD)	66.21 (14.71)	66.01 (15.55)
Week 24		
n	66	72
mean (SD)	66.09 (15.53)	78.21 (17.50)
Absolute Change at Week 24		
n	66	72
mean (SD)	0.33 (7.67)	13.39 (10.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	71	79
LS mean (SE)	0.77 (0.97)	13.38 (0.90)
95% CI of LS mean	(-1.15, 2.69)	(11.59, 15.16)
P-value within Treatment	0.4317	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.61 (10.02, 15.20)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.55 (0.19)
Hedge's 95% CI		(1.18, 1.92)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of domase alfa = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 164	IVA/TEZ/ELX N = 162
Baseline		
n	164	162
mean (SD)	61.55 (15.82)	61.14 (14.56)
Week 24		
n	154	150
mean (SD)	60.21 (16.96)	75.12 (16.54)
Absolute Change at Week 24		
n	154	150
mean (SD)	-1.08 (7.60)	14.42 (11.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	164	160
LS mean (SE)	-0.57 (0.61)	14.31 (0.61)
95% CI of LS mean	(-1.77, 0.62)	(13.10, 15.51)
P-value within Treatment	0.3454	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.88 (13.18, 16.58)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.91 (0.13)
Hedge's 95% CI		(1.65, 2.17)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of domase alfa = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 39	IVA/TEZ/ELX N = 38
Baseline		
n	39	38
mean (SD)	60.03 (14.29)	63.80 (16.82)
Week 24		
n	37	33
mean (SD)	58.60 (14.89)	73.67 (15.96)
Absolute Change at Week 24		
n	37	33
mean (SD)	-0.71 (5.04)	12.00 (11.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	39	36
LS mean (SE)	-0.02 (1.25)	11.46 (1.39)
95% CI of LS mean	(-2.52, 2.48)	(8.70, 14.22)
P-value within Treatment	0.9849	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.49 (7.90, 15.08)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.41 (0.26)
Hedge's 95% CI		(0.90, 1.92)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled bronchodilator = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 191	IVA/TEZ/ELX N = 187
Baseline		
n	191	187
mean (SD)	60.70 (15.26)	61.14 (14.86)
Week 24		
n	179	173
mean (SD)	59.25 (16.27)	75.01 (16.57)
Absolute Change at Week 24		
n	179	173
mean (SD)	-1.03 (6.87)	14.33 (11.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	191	184
LS mean (SE)	-0.47 (0.56)	14.14 (0.57)
95% CI of LS mean	(-1.58, 0.63)	(13.02, 15.27)
P-value within Treatment	0.4027	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.61 (13.04, 16.19)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.88 (0.12)
Hedge's 95% CI		(1.64, 2.12)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled bronchodilator = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 12	IVA/TEZ/ELX N = 13
Baseline		
n	12	13
mean (SD)	70.10 (17.53)	68.89 (15.79)
Week 24		
n	12	10
mean (SD)	69.45 (18.45)	72.18 (13.53)
Absolute Change at Week 24		
n	12	10
mean (SD)	-0.65 (11.13)	8.03 (6.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	12	12
LS mean (SE)	2.72 (2.27)	11.45 (2.31)
95% CI of LS mean	(-2.02, 7.45)	(6.64, 16.27)
P-value within Treatment	0.2454	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.74 (2.78, 14.70)
P-value vs Placebo	-	0.0063
Hedge's G (SD)		1.06 (0.42)
Hedge's 95% CI		(0.19, 1.94)
Hedge's P-value		0.0197

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled hypertonic saline = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 127	IVA/TEZ/ELX N = 147
Baseline		
n	127	147
mean (SD)	61.59 (15.91)	61.09 (14.71)
Week 24		
n	119	135
mean (SD)	60.81 (16.42)	74.71 (16.23)
Absolute Change at Week 24		
n	119	135
mean (SD)	-0.55 (7.25)	14.16 (11.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	127	144
LS mean (SE)	-0.29 (0.71)	13.86 (0.66)
95% CI of LS mean	(-1.69, 1.10)	(12.56, 15.17)
P-value within Treatment	0.6779	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.16 (12.25, 16.07)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.77 (0.14)
Hedge's 95% CI		(1.49, 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.
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled hypertonic saline = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 76	IVA/TEZ/ELX N = 53
Baseline		
n	76	53
mean (SD)	60.69 (14.91)	63.20 (15.84)
Week 24		
n	72	48
mean (SD)	58.38 (16.76)	75.27 (17.04)
Absolute Change at Week 24		
n	72	48
mean (SD)	-1.76 (7.01)	13.49 (11.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	76	52
LS mean (SE)	-0.57 (0.85)	13.76 (1.04)
95% CI of LS mean	(-2.25, 1.12)	(11.69, 15.83)
P-value within Treatment	0.5052	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.33 (11.68, 16.98)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.91 (0.22)
Hedge's 95% CI		(1.48, 2.33)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled corticosteroids = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 119	IVA/TEZ/ELX N = 120
Baseline		
n	119	120
mean (SD)	60.89 (14.97)	60.40 (15.05)
Week 24		
n	111	113
mean (SD)	59.06 (16.14)	74.24 (17.41)
Absolute Change at Week 24		
n	111	113
mean (SD)	-1.44 (7.16)	14.29 (12.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	119	120
LS mean (SE)	-0.82 (0.75)	14.18 (0.75)
95% CI of LS mean	(-2.29, 0.65)	(12.71, 15.65)
P-value within Treatment	0.2754	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.00 (12.92, 17.07)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.83 (0.15)
Hedge's 95% CI		(1.53, 2.14)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of inhaled corticosteroids = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 84	IVA/TEZ/ELX N = 80
Baseline		
n	84	80
mean (SD)	61.77 (16.33)	63.52 (14.84)
Week 24		
n	80	70
mean (SD)	61.06 (17.14)	75.85 (14.71)
Absolute Change at Week 24		
n	80	70
mean (SD)	-0.41 (7.18)	13.49 (9.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	84	76
LS mean (SE)	0.24 (0.78)	13.49 (0.82)
95% CI of LS mean	(-1.30, 1.78)	(11.86, 15.11)
P-value within Treatment	0.7599	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.25 (11.02, 15.48)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.84 (0.19)
Hedge's 95% CI		(1.47, 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of azithromycin = Yes

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 114	IVA/TEZ/ELX N = 110
Baseline		
n	114	110
mean (SD)	60.36 (14.56)	58.77 (13.91)
Week 24		
n	112	103
mean (SD)	58.44 (15.41)	73.26 (16.55)
Absolute Change at Week 24		
n	112	103
mean (SD)	-1.76 (6.87)	15.18 (11.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	114	109
LS mean (SE)	-0.75 (0.70)	14.86 (0.73)
95% CI of LS mean	(-2.14, 0.63)	(13.43, 16.30)
P-value within Treatment	0.2851	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.62 (13.64, 17.59)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		2.06 (0.17)
Hedge's 95% CI		(1.73, 2.39)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Prior use of azithromycin = No

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 89	IVA/TEZ/ELX N = 90
Baseline		
n	89	90
mean (SD)	62.40 (16.67)	65.16 (15.62)
Week 24		
n	79	80
mean (SD)	61.96 (17.94)	76.91 (16.09)
Absolute Change at Week 24		
n	79	80
mean (SD)	0.05 (7.49)	12.45 (11.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	89	87
LS mean (SE)	0.23 (0.86)	12.90 (0.87)
95% CI of LS mean	(-1.47, 1.92)	(11.18, 14.62)
P-value within Treatment	0.7926	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.67 (10.28, 15.07)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.55 (0.17)
Hedge's 95% CI		(1.22, 1.89)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 61	IVA/TEZ/ELX N = 50
Baseline		
n	61	50
mean (SD)	64.27 (15.64)	64.21 (15.83)
Week 24		
n	57	45
mean (SD)	63.75 (17.03)	78.30 (16.20)
Absolute Change at Week 24		
n	57	45
mean (SD)	0.18 (8.34)	15.78 (11.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	61	49
LS mean (SE)	0.68 (1.07)	15.22 (1.16)
95% CI of LS mean	(-1.44, 2.80)	(12.92, 17.53)
P-value within Treatment	0.5254	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.54 (11.45, 17.62)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.75 (0.22)
Hedge's 95% CI		(1.30, 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Infection with Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 142	IVA/TEZ/ELX N = 150
Baseline		
n	142	150
mean (SD)	59.96 (15.33)	60.79 (14.68)
Week 24		
n	134	138
mean (SD)	58.26 (16.13)	73.73 (16.37)
Absolute Change at Week 24		
n	134	138
mean (SD)	-1.51 (6.58)	13.40 (11.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	142	147
LS mean (SE)	-0.58 (0.65)	13.52 (0.63)
95% CI of LS mean	(-1.86, 0.69)	(12.27, 14.76)
P-value within Treatment	0.3684	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.10 (12.33, 15.87)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.83 (0.14)
Hedge's 95% CI		(1.55, 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. Measurements at Day 15 were not included in the estimation of the average treatment effect through Week 24. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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 $ppFEV_1$ through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.2119*
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0085*
Sex (Male vs. Female)[3]	0.5094*
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.9417*

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-[3]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	7 (5.15)	85 (64.39)
Relative Risk (RR) (95% CI)		12.6874 (6.2190, 25.8838)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		49.6979 (19.1902, 128.7054)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	1 (1.49)	36 (52.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		34.4371 (4.9069, 241.6818)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0004*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		89.6208 (11.1871, 717.9601)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	7 (11.67)	38 (67.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.7963 (2.8899, 11.6257)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		27.0237 (8.3464, 87.4962)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	1 (0.70)	83 (57.64)
Relative Risk (RR) (95% CI)		82.8527 (11.6971, 586.8628)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		210.6739 (28.4624, 1559.3724)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	3 (2.86)	59 (56.73)
Relative Risk (RR) (95% CI)		20.1859 (6.6759, 61.0360)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		55.0073 (15.6776, 193.0020)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	5 (5.10)	62 (64.58)
Relative Risk (RR) (95% CI)		12.7386 (5.4521, 29.7630)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		49.8596 (16.6232, 149.5488)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	5 (4.17)	72 (61.02)
Relative Risk (RR) (95% CI)		15.4663 (6.7124, 35.6369)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		60.2260 (20.3381, 178.3440)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.2.2
≥10% Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
≥10% Absolute Change through Week 24	3 (3.61)	49 (59.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		16.3009 (5.3051, 50.0874)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		48.2144 (13.3546, 174.0692)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-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^2) at Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.4472
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.4788
Sex (Male vs. Female)[3]	0.6727
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.4043

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	21.06 (2.89)	21.53 (3.07)
Week 24		
n	135	132
mean (SD)	21.15 (2.78)	22.78 (3.12)
Absolute Change at Week 24		
n	135	132
mean (SD)	0.11 (0.88)	1.25 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	135	132
LS mean (SE)	0.10 (0.08)	1.25 (0.08)
95% CI of LS mean	(-0.06, 0.27)	(1.09, 1.42)
P-value within Treatment	0.2099	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.15 (0.92, 1.38)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.19 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.93, 1.45)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	21.82 (3.56)	21.42 (3.10)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	21.87 (3.54)	22.38 (3.14)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	0.04 (0.81)	0.87 (1.02)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	67	66
LS mean (SE)	0.04 (0.11)	0.88 (0.11)
95% CI of LS mean	(-0.18, 0.26)	(0.66, 1.11)
P-value within Treatment	0.7095	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.84 (0.53, 1.16)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.91 (0.18)
Hedge's 95% CI		(0.55, 1.27)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	19.49 (2.99)	19.56 (2.42)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	19.83 (2.91)	20.71 (2.23)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	0.34 (0.94)	1.11 (1.07)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	60	55
LS mean (SE)	0.37 (0.13)	1.14 (0.14)
95% CI of LS mean	(0.11, 0.63)	(0.87, 1.40)
P-value within Treatment	0.0050	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.76 (0.39, 1.13)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.75 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.37, 1.13)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	22.07 (2.88)	22.24 (2.97)
Week 24		
n	142	143
mean (SD)	22.05 (2.89)	23.38 (3.11)
Absolute Change at Week 24		
n	142	143
mean (SD)	-0.02 (0.80)	1.13 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	142	143
LS mean (SE)	-0.03 (0.08)	1.12 (0.08)
95% CI of LS mean	(-0.19, 0.12)	(0.97, 1.28)
P-value within Treatment	0.6775	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.16 (0.94, 1.37)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.24 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.98, 1.49)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	21.79 (3.31)	21.84 (3.35)
Week 24		
n	104	103
mean (SD)	21.82 (3.15)	23.00 (3.40)
Absolute Change at Week 24		
n	104	103
mean (SD)	0.04 (0.86)	1.11 (1.05)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	104	103
LS mean (SE)	0.03 (0.09)	1.11 (0.09)
95% CI of LS mean	(-0.15, 0.22)	(0.93, 1.30)
P-value within Treatment	0.7143	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.08 (0.82, 1.34)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.14 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.84, 1.43)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	20.80 (2.86)	21.11 (2.71)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	20.94 (2.91)	22.25 (2.77)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	0.14 (0.86)	1.13 (1.06)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	98	95
LS mean (SE)	0.14 (0.10)	1.14 (0.10)
95% CI of LS mean	(-0.05, 0.34)	(0.95, 1.34)
P-value within Treatment	0.1454	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.00 (0.73, 1.28)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.03 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.73, 1.34)
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.
-MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	21.55 (3.30)	21.63 (3.08)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	21.64 (3.19)	22.75 (3.12)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	0.09 (0.94)	1.12 (1.12)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	0.08 (0.09)	1.13 (0.09)
95% CI of LS mean	(-0.10, 0.27)	(0.94, 1.31)
P-value within Treatment	0.3856	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.05 (0.78, 1.31)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.01 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.74, 1.28)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	20.96 (2.87)	21.29 (3.06)
Week 24		
n	82	80
mean (SD)	21.03 (2.84)	22.48 (3.15)
Absolute Change at Week 24		
n	82	80
mean (SD)	0.09 (0.73)	1.13 (0.96)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	82	80
LS mean (SE)	0.09 (0.09)	1.14 (0.10)
95% CI of LS mean	(-0.10, 0.27)	(0.95, 1.33)
P-value within Treatment	0.3491	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.05 (0.78, 1.31)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.22 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.89, 1.56)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for Subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.7307
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[1]	0.4493
Sex (Male vs. Female)[2]	0.6303
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.7879

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ as covariates.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	44	39
mean (SD)	-0.60 (0.99)	-0.56 (0.89)
Week 24		
n	38	34
mean (SD)	-0.39 (0.77)	-0.03 (0.69)
Absolute Change at Week 24		
n	38	34
mean (SD)	0.12 (0.38)	0.50 (0.45)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	38	34
LS mean (SE)	0.13 (0.07)	0.45 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.00, 0.26)	(0.31, 0.59)
P-value within Treatment	0.0553	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.32 (0.13, 0.52)
P-value vs Placebo	-	0.0011
Hedge's G (SD)		0.79 (0.24)
Hedge's 95% CI		(0.31, 1.28)
Hedge's P-value		0.0017

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	30	32
mean (SD)	-0.11 (0.90)	-0.14 (0.58)
Week 24		
n	30	30
mean (SD)	-0.18 (0.90)	0.06 (0.58)
Absolute Change at Week 24		
n	30	30
mean (SD)	-0.07 (0.32)	0.21 (0.35)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	30	30
LS mean (SE)	-0.07 (0.06)	0.21 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.19, 0.05)	(0.09, 0.33)
P-value within Treatment	0.2596	0.0010
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.28 (0.11, 0.45)
P-value vs Placebo	-	0.0020
Hedge’s G (SD)		0.82 (0.27)
Hedge’s 95% CI		(0.29, 1.36)
Hedge’s P-value		0.0030

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	-0.25 (0.86)	-0.28 (0.78)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	-0.22 (0.80)	0.06 (0.64)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	0.04 (0.37)	0.33 (0.44)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	60	55
LS mean (SE)	0.04 (0.05)	0.34 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.06, 0.15)	(0.23, 0.45)
P-value within Treatment	0.4128	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.29 (0.14, 0.44)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		0.72 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.34, 1.10)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	14	15
mean (SD)	-1.06 (1.20)	-0.70 (0.78)
Week 24		
n	8	9
mean (SD)	-0.92 (0.87)	-0.24 (0.58)
Absolute Change at Week 24		
n	8	9
mean (SD)	0.04 (0.33)	0.56 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	8	9
LS mean (SE)	-0.03 (0.11)	0.40 (0.10)
95% CI of LS mean	(-0.25, 0.20)	(0.20, 0.61)
P-value within Treatment	0.8103	0.0006
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.43 (0.15, 0.71)
P-value vs Placebo	-	0.0051
Hedge's G (SD)		1.36 (0.52)
Hedge's 95% CI		(0.26, 2.46)
Hedge's P-value		0.0191

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	38	34
mean (SD)	-0.43 (1.02)	-0.52 (0.77)
Week 24		
n	36	30
mean (SD)	-0.36 (0.94)	-0.19 (0.68)
Absolute Change at Week 24		
n	36	30
mean (SD)	0.01 (0.36)	0.36 (0.51)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	36	30
LS mean (SE)	0.00 (0.07)	0.33 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.14, 0.14)	(0.18, 0.48)
P-value within Treatment	0.9685	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.33 (0.12, 0.53)
P-value vs Placebo	-	0.0021
Hedge's G (SD)		0.78 (0.25)
Hedge's 95% CI		(0.27, 1.29)
Hedge's P-value		0.0030

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	36	37
mean (SD)	-0.38 (0.95)	-0.23 (0.79)
Week 24		
n	32	34
mean (SD)	-0.23 (0.69)	0.20 (0.54)
Absolute Change at Week 24		
n	32	34
mean (SD)	0.07 (0.38)	0.37 (0.35)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	32	34
LS mean (SE)	0.09 (0.06)	0.36 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.21)	(0.24, 0.48)
P-value within Treatment	0.1652	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.27 (0.10, 0.44)
P-value vs Placebo	-	0.0028
Hedge’s G (SD)		0.75 (0.25)
Hedge’s 95% CI		(0.25, 1.26)
Hedge’s P-value		0.0039

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	46	39
mean (SD)	-0.33 (0.94)	-0.24 (0.80)
Week 24		
n	44	37
mean (SD)	-0.34 (0.86)	0.15 (0.59)
Absolute Change at Week 24		
n	44	37
mean (SD)	0.02 (0.40)	0.34 (0.45)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	44	37
LS mean (SE)	0.01 (0.06)	0.35 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.14)	(0.21, 0.48)
P-value within Treatment	0.8447	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.33 (0.15, 0.52)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.80 (0.23)
Hedge's 95% CI		(0.34, 1.26)
Hedge's P-value		0.0008

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for subjects ≤20 years at Baseline
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	28	32
mean (SD)	-0.53 (1.04)	-0.53 (0.76)
Week 24		
n	24	27
mean (SD)	-0.22 (0.78)	-0.17 (0.66)
Absolute Change at Week 24		
n	24	27
mean (SD)	0.07 (0.30)	0.39 (0.40)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)		
n	24	27
LS mean (SE)	0.11 (0.07)	0.34 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.03, 0.25)	(0.20, 0.47)
P-value within Treatment	0.1286	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.22 (0.03, 0.42)
P-value vs Placebo	-	0.0254
Hedge's G (SD)		0.64 (0.28)
Hedge's 95% CI		(0.07, 1.21)
Hedge's P-value		0.0293

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.5.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.3287
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0142
Sex (Male vs. Female)[3]	<0.0001
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.3521

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	135	131
mean (SD)	101.74 (10.56)	101.73 (11.47)
Week 24		
n	127	120
mean (SD)	101.11 (10.24)	56.98 (22.43)
Absolute Change at Week 24		
n	127	120
mean (SD)	-0.95 (8.67)	-45.04 (23.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	135	131
LS mean (SE)	-0.76 (1.11)	-43.39 (1.13)
95% CI of LS mean	(-2.94, 1.42)	(-45.61, -41.17)
P-value within Treatment	0.4930	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-42.63 (-45.74, -39.52)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.30 (0.19)
Hedge's 95% CI		(-3.67, -2.93)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	66	68
mean (SD)	105.37 (7.44)	103.38 (12.58)
Week 24		
n	63	65
mean (SD)	105.09 (7.43)	59.47 (20.86)
Absolute Change at Week 24		
n	63	65
mean (SD)	-0.29 (6.24)	-43.88 (23.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	66	68
LS mean (SE)	0.32 (1.65)	-39.72 (1.63)
95% CI of LS mean	(-2.94, 3.58)	(-42.94, -36.49)
P-value within Treatment	0.8463	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-40.04 (-44.64, -35.44)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-2.97 (0.25)
Hedge's 95% CI		(-3.46, -2.48)
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.
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-MMRM included data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	58	56
mean (SD)	104.66 (10.76)	104.79 (8.83)
Week 24		
n	55	53
mean (SD)	104.35 (9.49)	52.55 (20.47)
Absolute Change at Week 24		
n	55	53
mean (SD)	-0.98 (7.60)	-52.53 (21.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	58	56
LS mean (SE)	-0.40 (1.73)	-47.65 (1.77)
95% CI of LS mean	(-3.82, 3.03)	(-51.16, -44.15)
P-value within Treatment	0.8185	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-47.25 (-51.96, -42.55)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.56 (0.30)
Hedge's 95% CI		(-4.15, -2.96)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	143
mean (SD)	102.23 (9.30)	101.32 (12.74)
Week 24		
n	135	132
mean (SD)	101.64 (9.52)	59.98 (22.12)
Absolute Change at Week 24		
n	135	132
mean (SD)	-0.63 (8.10)	-41.46 (23.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	143
LS mean (SE)	-0.09 (1.09)	-39.80 (1.09)
95% CI of LS mean	(-2.24, 2.07)	(-41.95, -37.64)
P-value within Treatment	0.9348	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-39.71 (-42.73, -36.68)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.02 (0.17)
Hedge's 95% CI		(-3.37, -2.68)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	103
mean (SD)	102.80 (8.85)	102.99 (12.16)
Week 24		
n	103	99
mean (SD)	101.91 (9.46)	63.03 (17.37)
Absolute Change at Week 24		
n	103	99
mean (SD)	-0.95 (7.98)	-40.07 (20.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	103
LS mean (SE)	-0.50 (1.18)	-37.16 (1.20)
95% CI of LS mean	(-2.83, 1.83)	(-39.52, -34.81)
P-value within Treatment	0.6738	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-36.67 (-39.98, -33.35)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.01 (0.20)
Hedge's 95% CI		(-3.41, -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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	96	96
mean (SD)	103.07 (10.75)	101.56 (11.53)
Week 24		
n	87	86
mean (SD)	103.03 (9.70)	51.90 (24.90)
Absolute Change at Week 24		
n	87	86
mean (SD)	-0.48 (7.93)	-49.88 (25.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	96	96
LS mean (SE)	-0.15 (1.36)	-47.60 (1.36)
95% CI of LS mean	(-2.83, 2.54)	(-50.29, -44.91)
P-value within Treatment	0.9148	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-47.45 (-51.25, -43.65)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.54 (0.23)
Hedge's 95% CI		(-4.00, -3.09)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	118	117
mean (SD)	103.48 (10.02)	102.67 (11.55)
Week 24		
n	112	109
mean (SD)	102.24 (9.17)	57.86 (22.40)
Absolute Change at Week 24		
n	112	109
mean (SD)	-1.55 (7.61)	-45.01 (23.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	118	117
LS mean (SE)	-0.50 (1.14)	-43.21 (1.14)
95% CI of LS mean	(-2.74, 1.74)	(-45.46, -40.96)
P-value within Treatment	0.6601	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-42.71 (-45.89, -39.53)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		-3.44 (0.21)
Hedge's 95% CI		(-3.85, -3.04)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex 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) through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	102.14 (9.43)	101.76 (12.32)
Week 24		
n	78	76
mean (SD)	102.70 (10.16)	57.84 (21.23)
Absolute Change at Week 24		
n	78	76
mean (SD)	0.44 (8.30)	-44.09 (22.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-0.14 (1.54)	-40.73 (1.55)
95% CI of LS mean	(-3.17, 2.90)	(-43.79, -37.68)
P-value within Treatment	0.9301	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-40.60 (-44.90, -36.30)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge’s G (SD)		-2.88 (0.22)
Hedge’s 95% CI		(-3.32, -2.45)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set
Any Pulmonary Exacerbation

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.5809
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.2741
Sex (Male vs. Female)[3]	0.7620
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.1111

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-[3]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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.

Table 2.2.6.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.6321
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.3576*
Sex (Male vs. Female)[3]	0.3607
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.2828*

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-[3]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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.

Table 2.2.6.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set
Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics

Subgroup	P-value for Interaction based on Relative Risk
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.5379
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.8686
Sex (Male vs. Female)[3]	0.1297
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.1474*

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-[3]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	58 (42.65)	22 (16.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3852 (0.2527, 0.5871)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2497 (0.1390, 0.4487)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2582 (-0.3617, -0.1546)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	21 (15.44)	6 (4.55)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2914 (0.1220, 0.6963)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0055
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2433 (0.0936, 0.6323)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0037
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	34 (25.00)	8 (6.06)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2428 (0.1177, 0.5008)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1760 (0.0766, 0.4044)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	18 (26.87)	9 (13.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4836 (0.2352, 0.9946)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0483
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4225 (0.1725, 1.0350)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0595
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1163 (-0.2582, 0.0255)
P-value vs. Placebo [3]	-	0.1079
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	6 (8.96)	1 (1.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1883 (0.0222, 1.5944)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.1255*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1650 (0.0187, 1.4524)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.1045
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	8 (11.94)	1 (1.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1380 (0.0171, 1.1127)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0629*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1196 (0.0143, 0.9993)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0499
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	17 (28.33)	9 (16.07)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5764 (0.2815, 1.1804)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.1320
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4751 (0.1893, 1.1924)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.1129
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1090 (-0.2600, 0.0421)
P-value vs. Placebo [3]	-	0.1573
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	8 (13.33)	1 (1.79)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1331 (0.0181, 0.9787)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0476*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1066 (0.0125, 0.9088)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0406
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	9 (15.00)	2 (3.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2362 (0.0562, 0.9925)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0488*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1938 (0.0387, 0.9697)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0458
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	59 (41.26)	22 (15.28)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3681 (0.2411, 0.5619)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2472 (0.1390, 0.4397)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2448 (-0.3471, -0.1425)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	19 (13.29)	6 (4.17)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3234 (0.1339, 0.7811)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0121
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2818 (0.1080, 0.7352)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0096
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	33 (23.08)	7 (4.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2172 (0.1004, 0.4700)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1614 (0.0675, 0.3859)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	31 (29.52)	12 (11.54)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3814 (0.2081, 0.6992)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0018
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3101 (0.1485, 0.6475)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0018
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1757 (-0.2884, -0.0630)
P-value vs. Placebo [3]	-	0.0022
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	8 (7.62)	1 (0.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1263 (0.0162, 0.9862)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0485
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1165 (0.0142, 0.9558)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0453
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	14 (13.33)	1 (0.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0720 (0.0097, 0.5348)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0101
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0613 (0.0078, 0.4787)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0078
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	45 (45.92)	19 (19.79)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4299 (0.2743, 0.6737)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0002
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2790 (0.1451, 0.5361)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2604 (-0.3837, -0.1371)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	19 (19.39)	6 (6.25)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3252 (0.1358, 0.7789)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0117
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2771 (0.1053, 0.7293)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0093
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	28 (28.57)	8 (8.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2941 (0.1419, 0.6095)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2210 (0.0939, 0.5198)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0005
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
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).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	39 (32.50)	11 (9.32)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2889 (0.1566, 0.5330)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2018 (0.0958, 0.4249)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [3]	-	N/C
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	18 (15.00)	3 (2.54)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1711 (0.0520, 0.5628)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0037
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1439 (0.0407, 0.5086)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0026
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	25 (20.83)	3 (2.54)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1205 (0.0376, 0.3859)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0004
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0919 (0.0265, 0.3186)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0002
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation	37 (44.58)	20 (24.39)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5219 (0.3393, 0.8026)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0031
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3705 (0.1855, 0.7400)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0049
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1721 (-0.3177, -0.0266)
P-value vs. Placebo [3]	-	0.0205
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	9 (10.84)	4 (4.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4387 (0.1349, 1.4263)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.1708*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3935 (0.1119, 1.3831)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.1459
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.6.2
Number of Patients with at least one Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
Subjects with at least one Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics	17 (20.48)	6 (7.32)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3488 (0.1448, 0.8398)
P-value vs. Placebo [1]	-	0.0188*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2601 (0.0908, 0.7451)
P-value vs. Placebo [2]	-	0.0121
Risk Difference (RD) (95% CI)		N/C
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.7.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Hazard Ratio
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.3500
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.1816
Sex (Male vs. Female)[3]	0.9158
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.1854

-Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 SC are fulfilled. If not, display '-'.
-[1] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-[2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female).
-[3] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years).

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	58 (42.65)	22 (16.67)
Subjects Censored	78 (57.35)	110 (83.33)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	8.7857	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9485 (0.8951, 0.9751)	0.9924 (0.9474, 0.9989)
4 Weeks	0.8897 (0.8237, 0.9320)	0.9697 (0.9213, 0.9885)
8 Weeks	0.7647 (0.6840, 0.8274)	0.9470 (0.8920, 0.9744)
12 Weeks	0.6618 (0.5756, 0.7345)	0.9091 (0.8455, 0.9473)
24 Weeks	0.5809 (0.4934, 0.6586)	0.8333 (0.7579, 0.8869)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3032 (0.1851, 0.4965)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	18 (26.87)	9 (13.24)
Subjects Censored	49 (73.13)	59 (86.76)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	23.5714	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9851 (0.8987, 0.9979)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
4 Weeks	0.9403 (0.8487, 0.9772)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
8 Weeks	0.8955 (0.7933, 0.9488)	0.9409 (0.8503, 0.9774)
12 Weeks	0.8358 (0.7232, 0.9055)	0.8961 (0.7944, 0.9491)
24 Weeks	0.7281 (0.6034, 0.8193)	0.8581 (0.7426, 0.9243)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.4752 (0.2127, 1.0617)
P-value*	-	0.0697

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	17 (28.33)	9 (16.07)
Subjects Censored	43 (71.67)	47 (83.93)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	18.0000	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9667 (0.8732, 0.9916)	0.9643 (0.8647, 0.9909)
4 Weeks	0.9667 (0.8732, 0.9916)	0.9643 (0.8647, 0.9909)
8 Weeks	0.9000 (0.7909, 0.9538)	0.8929 (0.7770, 0.9504)
12 Weeks	0.8667 (0.7510, 0.9310)	0.8929 (0.7770, 0.9504)
24 Weeks	0.7154 (0.5827, 0.8125)	0.8389 (0.7132, 0.9127)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.5460 (0.2432, 1.2255)
P-value*	-	0.1424

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	59 (41.26)	22 (15.28)
Subjects Censored	84 (58.74)	122 (84.72)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	9.0000	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9580 (0.9090, 0.9809)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.8811 (0.8157, 0.9244)	0.9792 (0.9368, 0.9932)
8 Weeks	0.7692 (0.6911, 0.8300)	0.9653 (0.9186, 0.9854)
12 Weeks	0.6573 (0.5733, 0.7287)	0.9093 (0.8490, 0.9463)
24 Weeks	0.5929 (0.5074, 0.6685)	0.8441 (0.7727, 0.8946)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2917 (0.1786, 0.4766)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	31 (29.52)	12 (11.54)
Subjects Censored	74 (70.48)	92 (88.46)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	14.4286	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9619 (0.9017, 0.9855)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
4 Weeks	0.9143 (0.8418, 0.9545)	0.9808 (0.9253, 0.9952)
8 Weeks	0.8476 (0.7634, 0.9037)	0.9519 (0.8884, 0.9797)
12 Weeks	0.7714 (0.6787, 0.8405)	0.9423 (0.8761, 0.9737)
24 Weeks	0.7143 (0.6175, 0.7907)	0.8812 (0.7996, 0.9309)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3366 (0.1726, 0.6563)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	45 (45.92)	19 (19.79)
Subjects Censored	53 (54.08)	77 (80.21)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	8.5714	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9592 (0.8949, 0.9845)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
4 Weeks	0.8980 (0.8187, 0.9438)	0.9688 (0.9062, 0.9898)
8 Weeks	0.7653 (0.6683, 0.8373)	0.9375 (0.8662, 0.9714)
12 Weeks	0.6633 (0.5605, 0.7474)	0.8638 (0.7770, 0.9185)
24 Weeks	0.5383 (0.4343, 0.6314)	0.8004 (0.7051, 0.8678)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3448 (0.2012, 0.5909)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	39 (32.50)	11 (9.32)
Subjects Censored	81 (67.50)	107 (90.68)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	13.2143	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9833 (0.9350, 0.9958)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9333 (0.8711, 0.9661)	0.9915 (0.9414, 0.9988)
8 Weeks	0.8500 (0.7725, 0.9027)	0.9746 (0.9233, 0.9917)
12 Weeks	0.7667 (0.6803, 0.8326)	0.9407 (0.8796, 0.9713)
24 Weeks	0.6750 (0.5833, 0.7508)	0.9067 (0.8379, 0.9472)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2343 (0.1197, 0.4586)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.7.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation		
Overall		
Subjects with Events	37 (44.58)	20 (24.39)
Subjects Censored	46 (55.42)	62 (75.61)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	8.1429	-
50 percent subjects (Median)	24.7143	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9277 (0.8462, 0.9669)	0.9756 (0.9060, 0.9938)
4 Weeks	0.8675 (0.7735, 0.9243)	0.9512 (0.8752, 0.9814)
8 Weeks	0.7470 (0.6389, 0.8270)	0.9023 (0.8141, 0.9499)
12 Weeks	0.6506 (0.5378, 0.7424)	0.8528 (0.7554, 0.9136)
24 Weeks	0.5641 (0.4503, 0.6631)	0.7504 (0.6396, 0.8314)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.4279 (0.2475, 0.7399)
P-value*	-	0.0024

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Hazard Ratio
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.7284
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.4450
Sex (Male vs. Female)[3]	0.4314
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.2574

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-[2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female).
-[3] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years).

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	21 (15.44)	6 (4.55)
Subjects Censored	115 (84.56)	126 (95.45)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9926 (0.9490, 0.9990)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9706 (0.9235, 0.9889)	0.9924 (0.9474, 0.9989)
8 Weeks	0.9265 (0.8677, 0.9597)	0.9924 (0.9474, 0.9989)
12 Weeks	0.8971 (0.8324, 0.9377)	0.9697 (0.9213, 0.9885)
24 Weeks	0.8456 (0.7731, 0.8965)	0.9545 (0.9016, 0.9793)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2657 (0.1069, 0.6603)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	6 (8.96)	1 (1.47)
Subjects Censored	61 (91.04)	67 (98.53)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	1.0000 (-, -)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
12 Weeks	0.9552 (0.8676, 0.9853)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
24 Weeks	0.9104 (0.8115, 0.9587)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1842 (0.0220, 1.5415)
P-value*	-	0.1186

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	8 (13.33)	1 (1.79)
Subjects Censored	52 (86.67)	55 (98.21)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9833 (0.8875, 0.9976)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9833 (0.8875, 0.9976)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9667 (0.8732, 0.9916)	1.0000 (-, -)
12 Weeks	0.9500 (0.8529, 0.9836)	1.0000 (-, -)
24 Weeks	0.8667 (0.7510, 0.9310)	0.9818 (0.8779, 0.9974)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1200 (0.0150, 0.9601)
P-value*	-	0.0457

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	19 (13.29)	6 (4.17)
Subjects Censored	124 (86.71)	138 (95.83)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9790 (0.9364, 0.9932)	0.9931 (0.9517, 0.9990)
8 Weeks	0.9441 (0.8913, 0.9716)	0.9861 (0.9456, 0.9965)
12 Weeks	0.9021 (0.8403, 0.9408)	0.9651 (0.9183, 0.9853)
24 Weeks	0.8671 (0.7996, 0.9131)	0.9581 (0.9092, 0.9810)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3038 (0.1213, 0.7609)
P-value*	-	0.0110

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	8 (7.62)	1 (0.96)
Subjects Censored	97 (92.38)	103 (99.04)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9905 (0.9343, 0.9987)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9619 (0.9017, 0.9855)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
12 Weeks	0.9524 (0.8894, 0.9799)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
24 Weeks	0.9238 (0.8534, 0.9611)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1230 (0.0154, 0.9838)
P-value*	-	0.0482

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	19 (19.39)	6 (6.25)
Subjects Censored	79 (80.61)	90 (93.75)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9898 (0.9298, 0.9986)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9694 (0.9081, 0.9900)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
8 Weeks	0.9388 (0.8688, 0.9720)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
12 Weeks	0.8776 (0.7945, 0.9285)	0.9580 (0.8920, 0.9840)
24 Weeks	0.8061 (0.7131, 0.8717)	0.9369 (0.8650, 0.9712)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3022 (0.1207, 0.7567)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	18 (15.00)	3 (2.54)
Subjects Censored	102 (85.00)	115 (97.46)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9917 (0.9423, 0.9988)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9667 (0.9136, 0.9874)	0.9915 (0.9414, 0.9988)
12 Weeks	0.9167 (0.8507, 0.9543)	0.9831 (0.9339, 0.9957)
24 Weeks	0.8500 (0.7725, 0.9027)	0.9746 (0.9233, 0.9917)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1566 (0.0460, 0.5328)
P-value*	-	0.0030

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.8.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization		
Overall		
Subjects with Events	9 (10.84)	4 (4.88)
Subjects Censored	74 (89.16)	78 (95.12)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9880 (0.9175, 0.9983)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9639 (0.8921, 0.9882)	0.9878 (0.9166, 0.9983)
8 Weeks	0.9277 (0.8462, 0.9669)	0.9878 (0.9166, 0.9983)
12 Weeks	0.9157 (0.8312, 0.9589)	0.9628 (0.8891, 0.9879)
24 Weeks	0.8916 (0.8020, 0.9420)	0.9503 (0.8729, 0.9811)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.4219 (0.1281, 1.3894)
P-value*	-	0.1559

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Interaction based on Hazard Ratio
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.6869
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.8224
Sex (Male vs. Female)[3]	0.2354
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.1675

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 '-'.
-Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
-[1] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-[2] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and sex (male vs female).
-[3] P-values are for the Hazard ratio from the Cox proportional hazards regression model for time to first event or censoring, with treatment, subgroup, treatment*subgroup, and adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years).

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	34 (25.00)	8 (6.06)
Subjects Censored	102 (75.00)	124 (93.94)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9779 (0.9332, 0.9928)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9412 (0.8858, 0.9701)	0.9924 (0.9474, 0.9989)
8 Weeks	0.8824 (0.8152, 0.9262)	0.9848 (0.9408, 0.9962)
12 Weeks	0.8309 (0.7566, 0.8842)	0.9621 (0.9114, 0.9841)
24 Weeks	0.7500 (0.6683, 0.8144)	0.9394 (0.8825, 0.9692)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2047 (0.0946, 0.4429)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	8 (11.94)	1 (1.47)
Subjects Censored	59 (88.06)	67 (98.53)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	1.0000 (-, -)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	1.0000 (-, -)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
12 Weeks	0.9552 (0.8676, 0.9853)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
24 Weeks	0.8806 (0.7754, 0.9384)	0.9853 (0.9002, 0.9979)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1340 (0.0166, 1.0783)
P-value*	-	0.0589

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	9 (15.00)	2 (3.57)
Subjects Censored	51 (85.00)	54 (96.43)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9833 (0.8875, 0.9976)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9833 (0.8875, 0.9976)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9667 (0.8732, 0.9916)	0.9821 (0.8799, 0.9975)
12 Weeks	0.9500 (0.8529, 0.9836)	0.9821 (0.8799, 0.9975)
24 Weeks	0.8500 (0.7316, 0.9190)	0.9640 (0.8634, 0.9909)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2207 (0.0477, 1.0219)
P-value*	-	0.0533

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	33 (23.08)	7 (4.86)
Subjects Censored	110 (76.92)	137 (95.14)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9860 (0.9452, 0.9965)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9510 (0.9001, 0.9764)	0.9931 (0.9517, 0.9990)
8 Weeks	0.9021 (0.8403, 0.9408)	0.9861 (0.9456, 0.9965)
12 Weeks	0.8392 (0.7680, 0.8901)	0.9651 (0.9183, 0.9853)
24 Weeks	0.7692 (0.6911, 0.8300)	0.9511 (0.9002, 0.9764)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1864 (0.0824, 0.4216)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	14 (13.33)	1 (0.96)
Subjects Censored	91 (86.67)	103 (99.04)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9905 (0.9343, 0.9987)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9810 (0.9260, 0.9952)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9524 (0.8894, 0.9799)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
12 Weeks	0.9333 (0.8652, 0.9676)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
24 Weeks	0.8667 (0.7853, 0.9188)	0.9904 (0.9337, 0.9986)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.0670 (0.0088, 0.5098)
P-value*	-	0.0090

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	28 (28.57)	8 (8.33)
Subjects Censored	70 (71.43)	88 (91.67)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	16.2857	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9796 (0.9209, 0.9949)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9388 (0.8688, 0.9720)	0.9896 (0.9284, 0.9985)
8 Weeks	0.8878 (0.8065, 0.9362)	0.9792 (0.9193, 0.9947)
12 Weeks	0.8061 (0.7131, 0.8717)	0.9476 (0.8786, 0.9778)
24 Weeks	0.7143 (0.6137, 0.7930)	0.9160 (0.8390, 0.9571)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.2528 (0.1151, 0.5550)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	25 (20.83)	3 (2.54)
Subjects Censored	95 (79.17)	115 (97.46)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9917 (0.9423, 0.9988)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9750 (0.9245, 0.9919)	1.0000 (-, -)
8 Weeks	0.9417 (0.8815, 0.9718)	0.9915 (0.9414, 0.9988)
12 Weeks	0.8833 (0.8110, 0.9292)	0.9831 (0.9339, 0.9957)
24 Weeks	0.7917 (0.7075, 0.8541)	0.9746 (0.9233, 0.9917)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.1044 (0.0315, 0.3465)
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).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.9.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics		
Overall		
Subjects with Events	17 (20.48)	6 (7.32)
Subjects Censored	66 (79.52)	76 (92.68)
Event-free time (weeks)		
75 percent subjects	-	-
50 percent subjects (Median)	-	-
25 percent subjects	-	-
Event-free Probability, Kaplan-Meier Estimation (95% CI)		
2 Weeks	0.9759 (0.9071, 0.9939)	1.0000 (-, -)
4 Weeks	0.9398 (0.8613, 0.9745)	0.9878 (0.9166, 0.9983)
8 Weeks	0.8916 (0.8020, 0.9420)	0.9756 (0.9060, 0.9938)
12 Weeks	0.8554 (0.7595, 0.9152)	0.9506 (0.8737, 0.9812)
24 Weeks	0.7952 (0.6914, 0.8673)	0.9256 (0.8418, 0.9659)
Hazard Ratio (95% CI)*	-	0.3016 (0.1176, 0.7735)
P-value*	-	0.0126

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Subjects without any protocol-defined pulmonary exacerbation during the PEx analysis period were censored at the PEx analysis period end date.
-*Cox regression: time is the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring, with adjustment for treatment, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female).
-For age subgroup factor, age covariate is removed from Cox regression model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from Cox regression model.

Table 2.2.10.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.2103
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0313
Sex (Male vs. Female)[3]	0.7380
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.1368

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.1214
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.5922
Sex (Male vs. Female)[3]	0.4295
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.0736

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0744
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.9828
Sex (Male vs. Female)[3]	0.0459
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.5189

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0348
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.1779
Sex (Male vs. Female)[3]	0.9977
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.9621

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.1390
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0913
Sex (Male vs. Female)[3]	0.1001
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.5682

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0242
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.3681
Sex (Male vs. Female)[3]	0.2133
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.2664

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0103
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	<0.0001
Sex (Male vs. Female)[3]	0.0868
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.6697

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.2367
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.6703
Sex (Male vs. Female)[3]	0.9099
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.4466

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.3961
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0009
Sex (Male vs. Female)[3]	0.2045
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.4075

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.9211
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0419
Sex (Male vs. Female)[3]	0.4968
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.3009

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0025
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.1589
Sex (Male vs. Female)[3]	0.6585
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.8390

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.0391
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.0038
Sex (Male vs. Female)[3]	0.4352
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.5612

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates.
-[3]P-values are obtained from MMRM with treatment, visit, subgroup, treatment*visit, and treatment*subgroup as fixed effects, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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 through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	67.60 (18.68)	66.48 (16.17)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	65.36 (20.31)	83.88 (16.40)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-2.24 (16.70)	17.40 (18.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-3.01 (1.17)	18.60 (1.18)
95% CI of LS mean	(-5.31, -0.71)	(16.27, 20.93)
P-value within Treatment	0.0104	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	21.61 (18.33, 24.89)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.58 (0.14)
Hedge's 95% CI		(1.31, 1.86)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	74.79 (14.72)	71.77 (17.89)
Week 24		
n	66	65
mean (SD)	71.68 (18.30)	87.85 (14.81)
Absolute Change at Week 24		
n	66	65
mean (SD)	-2.90 (15.89)	16.14 (18.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-2.02 (1.78)	15.46 (1.77)
95% CI of LS mean	(-5.54, 1.51)	(11.95, 18.97)
P-value within Treatment	0.2605	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	17.48 (12.48, 22.47)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.19 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.82, 1.56)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	78.94 (15.24)	74.11 (17.47)
Week 24		
n	60	54
mean (SD)	78.10 (16.48)	89.40 (13.94)
Absolute Change at Week 24		
n	60	54
mean (SD)	-0.83 (14.79)	15.69 (16.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	-0.41 (1.79)	15.23 (1.85)
95% CI of LS mean	(-3.95, 3.14)	(11.55, 18.90)
P-value within Treatment	0.8209	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.63 (10.75, 20.51)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.12 (0.20)
Hedge's 95% CI		(0.73, 1.51)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	66.22 (17.44)	66.01 (16.19)
Week 24		
n	142	143
mean (SD)	62.91 (19.48)	83.60 (16.43)
Absolute Change at Week 24		
n	142	143
mean (SD)	-3.15 (17.04)	17.47 (19.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-3.45 (1.19)	18.63 (1.19)
95% CI of LS mean	(-5.80, -1.10)	(16.30, 20.96)
P-value within Treatment	0.0041	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	22.08 (18.80, 25.37)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.54 (0.13)
Hedge's 95% CI		(1.28, 1.81)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	71.21 (17.49)	69.58 (16.00)
Week 24		
n	104	103
mean (SD)	69.10 (18.26)	88.45 (13.66)
Absolute Change at Week 24		
n	104	103
mean (SD)	-1.94 (13.61)	19.08 (17.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-2.45 (1.31)	18.25 (1.31)
95% CI of LS mean	(-5.02, 0.13)	(15.66, 20.84)
P-value within Treatment	0.0625	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	20.70 (17.04, 24.35)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.54 (0.16)
Hedge's 95% CI		(1.23, 1.85)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	68.65 (18.04)	66.87 (17.83)
Week 24		
n	98	94
mean (SD)	65.65 (21.37)	81.62 (17.55)
Absolute Change at Week 24		
n	98	94
mean (SD)	-3.00 (18.98)	14.69 (18.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-2.96 (1.47)	16.78 (1.49)
95% CI of LS mean	(-5.86, -0.05)	(13.85, 19.72)
P-value within Treatment	0.0461	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	19.74 (15.61, 23.87)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.35 (0.16)
Hedge's 95% CI		(1.04, 1.66)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	69.67 (18.14)	66.55 (16.47)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	66.74 (20.52)	84.29 (15.80)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-2.94 (16.28)	17.74 (17.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-2.45 (1.24)	19.39 (1.25)
95% CI of LS mean	(-4.89, 0.00)	(16.94, 21.85)
P-value within Treatment	0.0495	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	21.84 (18.38, 25.30)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.61 (0.15)
Hedge's 95% CI		(1.31, 1.90)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	70.41 (17.30)	70.77 (17.33)
Week 24		
n	82	79
mean (SD)	68.43 (18.91)	86.53 (16.21)
Absolute Change at Week 24		
n	82	79
mean (SD)	-1.76 (16.66)	15.86 (19.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-2.85 (1.56)	14.57 (1.57)
95% CI of LS mean	(-5.94, 0.24)	(11.46, 17.67)
P-value within Treatment	0.0708	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	17.41 (13.04, 21.79)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.22 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.88, 1.55)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	75.33 (24.37)	78.54 (22.19)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	74.75 (25.10)	83.59 (19.82)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-0.57 (16.30)	5.05 (17.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-0.23 (1.23)	4.89 (1.25)
95% CI of LS mean	(-2.65, 2.19)	(2.44, 7.35)
P-value within Treatment	0.8538	0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.12 (1.67, 8.57)
P-value vs Placebo	-	0.0038
Hedge's G (SD)		0.36 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.11, 0.60)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	80.93 (21.17)	79.25 (22.21)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	83.25 (20.59)	81.82 (20.68)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	2.32 (17.14)	3.20 (16.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	1.81 (1.47)	2.86 (1.46)
95% CI of LS mean	(-1.09, 4.71)	(-0.03, 5.75)
P-value within Treatment	0.2199	0.0523
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.05 (-3.06, 5.16)
P-value vs Placebo	-	0.6137
Hedge's G (SD)		0.09 (0.17)
Hedge's 95% CI		(-0.25, 0.43)
Hedge's P-value		0.6126

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	79.26 (22.36)	80.95 (19.27)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	82.78 (23.18)	86.06 (18.67)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	3.52 (16.68)	5.45 (17.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	2.40 (1.62)	4.79 (1.68)
95% CI of LS mean	(-0.82, 5.61)	(1.45, 8.12)
P-value within Treatment	0.1423	0.0053
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.39 (-2.07, 6.85)
P-value vs Placebo	-	0.2902
Hedge's G (SD)		0.19 (0.18)
Hedge's 95% CI		(-0.18, 0.56)
Hedge's P-value		0.3099

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	76.30 (23.93)	77.93 (23.17)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	75.37 (24.07)	81.82 (20.54)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-0.93 (16.44)	4.04 (17.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-0.46 (1.19)	3.99 (1.18)
95% CI of LS mean	(-2.80, 1.88)	(1.67, 6.31)
P-value within Treatment	0.6973	0.0008
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.45 (1.18, 7.72)
P-value vs Placebo	-	0.0078
Hedge's G (SD)		0.31 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.08, 0.55)
Hedge's P-value		0.0087

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	76.72 (24.58)	77.99 (23.07)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	76.72 (24.39)	83.50 (19.55)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	0.00 (17.36)	5.72 (16.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	0.21 (1.28)	5.26 (1.29)
95% CI of LS mean	(-2.31, 2.74)	(2.72, 7.80)
P-value within Treatment	0.8669	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.05 (1.47, 8.63)
P-value vs Placebo	-	0.0060
Hedge's G (SD)		0.38 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.11, 0.66)
Hedge's P-value		0.0064

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	77.66 (22.31)	79.63 (21.18)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	78.46 (23.65)	82.46 (20.73)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	0.79 (15.81)	3.04 (18.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	0.62 (1.42)	3.16 (1.43)
95% CI of LS mean	(-2.17, 3.42)	(0.34, 5.99)
P-value within Treatment	0.6611	0.0285
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.54 (-1.43, 6.51)
P-value vs Placebo	-	0.2090
Hedge's G (SD)		0.18 (0.14)
Hedge's 95% CI		(-0.10, 0.46)
Hedge's P-value		0.2100

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	76.02 (23.27)	78.44 (23.12)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	75.93 (25.21)	84.65 (20.07)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-0.09 (15.35)	6.21 (18.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	0.03 (1.15)	5.78 (1.16)
95% CI of LS mean	(-2.24, 2.31)	(3.49, 8.07)
P-value within Treatment	0.9766	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.75 (2.52, 8.98)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.45 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.20, 0.71)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	78.85 (23.77)	79.27 (20.79)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	79.92 (22.05)	80.56 (19.96)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	1.07 (18.33)	1.81 (16.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	1.12 (1.63)	2.14 (1.64)
95% CI of LS mean	(-2.10, 4.33)	(-1.09, 5.37)
P-value within Treatment	0.4936	0.1925
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.02 (-3.52, 5.57)
P-value vs Placebo	-	0.6575
Hedge's G (SD)		0.07 (0.16)
Hedge's 95% CI		(-0.24, 0.37)
Hedge's P-value		0.6583

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	82.60 (17.36)	85.35 (16.49)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	83.01 (17.37)	84.43 (17.73)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	0.41 (16.08)	-0.93 (15.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	0.20 (1.12)	0.85 (1.14)
95% CI of LS mean	(-2.01, 2.41)	(-1.40, 3.09)
P-value within Treatment	0.8597	0.4581
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.65 (-2.51, 3.81)
P-value vs Placebo	-	0.6860
Hedge's G (SD)		0.05 (0.12)
Hedge's 95% CI		(-0.19, 0.29)
Hedge's P-value		0.6857

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	84.91 (15.91)	78.59 (20.25)
Week 24		
n	66	65
mean (SD)	83.67 (16.56)	82.91 (17.69)
Absolute Change at Week 24		
n	66	65
mean (SD)	-1.01 (15.56)	4.10 (19.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-1.63 (1.69)	4.37 (1.68)
95% CI of LS mean	(-4.97, 1.70)	(1.05, 7.69)
P-value within Treatment	0.3347	0.0103
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.01 (1.28, 10.73)
P-value vs Placebo	-	0.0132
Hedge's G (SD)		0.43 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.09, 0.77)
Hedge's P-value		0.0139

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	84.44 (17.97)	84.13 (22.71)
Week 24		
n	60	54
mean (SD)	84.81 (17.95)	84.16 (21.76)
Absolute Change at Week 24		
n	60	54
mean (SD)	0.37 (16.62)	-0.21 (21.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	-1.70 (2.01)	1.23 (2.09)
95% CI of LS mean	(-5.68, 2.28)	(-2.90, 5.36)
P-value within Treatment	0.3990	0.5561
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.93 (-2.56, 8.43)
P-value vs Placebo	-	0.2925
Hedge's G (SD)		0.19 (0.18)
Hedge's 95% CI		(-0.18, 0.55)
Hedge's P-value		0.3144

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	82.91 (16.46)	82.64 (16.02)
Week 24		
n	142	143
mean (SD)	82.55 (16.71)	83.84 (15.97)
Absolute Change at Week 24		
n	142	143
mean (SD)	-0.23 (15.63)	1.09 (14.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-0.23 (1.07)	2.13 (1.06)
95% CI of LS mean	(-2.34, 1.88)	(0.03, 4.22)
P-value within Treatment	0.8287	0.0469
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.36 (-0.59, 5.31)
P-value vs Placebo	-	0.1167
Hedge's G (SD)		0.18 (0.12)
Hedge's 95% CI		(-0.05, 0.42)
Hedge's P-value		0.1206

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	84.97 (15.33)	81.94 (17.67)
Week 24		
n	104	103
mean (SD)	83.97 (16.00)	84.57 (16.63)
Absolute Change at Week 24		
n	104	103
mean (SD)	-0.85 (14.66)	2.48 (18.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-1.77 (1.22)	3.22 (1.23)
95% CI of LS mean	(-4.18, 0.63)	(0.80, 5.64)
P-value within Treatment	0.1481	0.0094
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.99 (1.57, 8.40)
P-value vs Placebo	-	0.0044
Hedge's G (SD)		0.40 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.12, 0.67)
Hedge's P-value		0.0048

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	81.63 (18.34)	84.26 (18.57)
Week 24		
n	98	94
mean (SD)	82.43 (18.19)	83.22 (18.84)
Absolute Change at Week 24		
n	98	94
mean (SD)	0.79 (17.13)	-1.18 (15.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	1.01 (1.42)	0.81 (1.44)
95% CI of LS mean	(-1.80, 3.81)	(-2.03, 3.64)
P-value within Treatment	0.4797	0.5748
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.20 (-4.18, 3.79)
P-value vs Placebo	-	0.9217
Hedge’s G (SD)		-0.01 (0.14)
Hedge’s 95% CI		(-0.30, 0.27)
Hedge’s P-value		0.9217

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	83.43 (16.17)	83.33 (19.09)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	83.70 (17.40)	83.62 (18.64)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	0.28 (15.61)	0.28 (18.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-0.31 (1.24)	2.82 (1.25)
95% CI of LS mean	(-2.75, 2.14)	(0.36, 5.28)
P-value within Treatment	0.8061	0.0249
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.13 (-0.35, 6.60)
P-value vs Placebo	-	0.0774
Hedge's G (SD)		0.23 (0.13)
Hedge's 95% CI		(-0.03, 0.48)
Hedge's P-value		0.0783

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	83.27 (17.98)	82.66 (16.66)
Week 24		
n	82	79
mean (SD)	82.52 (16.66)	84.39 (16.26)
Absolute Change at Week 24		
n	82	79
mean (SD)	-0.54 (16.37)	1.41 (14.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-0.29 (1.43)	1.22 (1.44)
95% CI of LS mean	(-3.13, 2.54)	(-1.63, 4.07)
P-value within Treatment	0.8378	0.3983
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.51 (-2.49, 5.52)
P-value vs Placebo	-	0.4562
Hedge's G (SD)		0.12 (0.16)
Hedge's 95% CI		(-0.19, 0.42)
Hedge's P-value		0.4577

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	87.17 (19.45)	87.96 (19.37)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	85.29 (20.55)	92.17 (16.40)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-1.88 (16.59)	4.21 (17.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-2.42 (1.11)	4.08 (1.13)
95% CI of LS mean	(-4.61, -0.23)	(1.86, 6.31)
P-value within Treatment	0.0307	0.0004
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.50 (3.37, 9.63)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.50 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.26, 0.74)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	93.03 (12.05)	93.95 (14.03)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	90.71 (15.67)	92.09 (15.07)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	-2.32 (10.86)	-1.85 (10.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-2.27 (0.93)	-0.73 (0.93)
95% CI of LS mean	(-4.11, -0.42)	(-2.57, 1.11)
P-value within Treatment	0.0164	0.4338
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.54 (-1.08, 4.15)
P-value vs Placebo	-	0.2474
Hedge's G (SD)		0.20 (0.17)
Hedge's 95% CI		(-0.14, 0.54)
Hedge's P-value		0.2466

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	89.63 (15.96)	87.30 (18.28)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	91.30 (16.38)	88.69 (17.04)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	1.67 (11.90)	1.41 (14.35)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	-0.92 (1.38)	1.22 (1.43)
95% CI of LS mean	(-3.65, 1.80)	(-1.61, 4.05)
P-value within Treatment	0.5036	0.3934
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.15 (-1.64, 5.93)
P-value vs Placebo	-	0.2636
Hedge's G (SD)		0.20 (0.19)
Hedge's 95% CI		(-0.17, 0.57)
Hedge's P-value		0.2825

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	88.89 (18.22)	91.05 (17.74)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	85.31 (20.07)	93.47 (15.34)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-3.57 (15.80)	2.49 (16.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-3.41 (1.01)	2.61 (1.00)
95% CI of LS mean	(-5.40, -1.42)	(0.63, 4.59)
P-value within Treatment	0.0009	0.0099
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.02 (3.23, 8.80)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.50 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.26, 0.73)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	89.95 (17.13)	90.28 (16.22)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	87.72 (18.42)	92.34 (14.01)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	-2.22 (12.65)	2.05 (11.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-1.88 (0.91)	2.61 (0.91)
95% CI of LS mean	(-3.67, -0.09)	(0.81, 4.41)
P-value within Treatment	0.0396	0.0047
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.49 (1.95, 7.02)
P-value vs Placebo	-	0.0006
Hedge's G (SD)		0.48 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.21, 0.76)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	88.21 (18.04)	89.70 (19.70)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	86.39 (20.09)	91.93 (17.86)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	-1.81 (17.09)	2.34 (20.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-2.96 (1.38)	2.36 (1.40)
95% CI of LS mean	(-5.68, -0.24)	(-0.39, 5.12)
P-value within Treatment	0.0331	0.0917
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.33 (1.46, 9.20)
P-value vs Placebo	-	0.0072
Hedge's G (SD)		0.39 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.10, 0.67)
Hedge's P-value		0.0078

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	85.46 (19.58)	89.64 (18.30)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	85.00 (20.56)	92.00 (17.06)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-0.46 (16.82)	2.35 (17.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-1.09 (1.05)	3.54 (1.06)
95% CI of LS mean	(-3.17, 0.99)	(1.45, 5.63)
P-value within Treatment	0.3017	0.0010
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.63 (1.68, 7.58)
P-value vs Placebo	-	0.0022
Hedge's G (SD)		0.40 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.14, 0.66)
Hedge's P-value		0.0024

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	94.38 (12.44)	90.51 (17.47)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	90.09 (16.74)	92.36 (14.21)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	-4.28 (11.36)	1.94 (14.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-4.24 (1.27)	0.92 (1.28)
95% CI of LS mean	(-6.74, -1.73)	(-1.60, 3.44)
P-value within Treatment	0.0010	0.4711
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.16 (1.61, 8.71)
P-value vs Placebo	-	0.0046
Hedge's G (SD)		0.44 (0.16)
Hedge's 95% CI		(0.13, 0.75)
Hedge's P-value		0.0052

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	79.28 (16.69)	81.14 (16.50)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	77.51 (20.03)	84.22 (14.78)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-1.76 (12.54)	3.08 (12.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-1.12 (0.82)	3.04 (0.83)
95% CI of LS mean	(-2.74, 0.49)	(1.40, 4.68)
P-value within Treatment	0.1728	0.0003
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.16 (1.86, 6.47)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.43 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.19, 0.68)
Hedge's P-value		0.0005

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	82.08 (16.70)	83.81 (14.92)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	82.03 (14.48)	85.08 (17.46)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	-0.05 (12.67)	1.63 (12.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-0.18 (1.16)	1.06 (1.15)
95% CI of LS mean	(-2.46, 2.11)	(-1.21, 3.33)
P-value within Treatment	0.8793	0.3583
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.24 (-2.00, 4.47)
P-value vs Placebo	-	0.4515
Hedge's G (SD)		0.13 (0.17)
Hedge's 95% CI		(-0.21, 0.47)
Hedge's P-value		0.4502

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	82.04 (13.94)	84.54 (14.33)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	83.96 (14.87)	85.73 (16.07)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	1.92 (11.54)	1.32 (12.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	0.19 (1.22)	0.67 (1.27)
95% CI of LS mean	(-2.23, 2.61)	(-1.83, 3.18)
P-value within Treatment	0.8768	0.5957
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.48 (-2.85, 3.82)
P-value vs Placebo	-	0.7742
Hedge's G (SD)		0.05 (0.18)
Hedge's 95% CI		(-0.31, 0.42)
Hedge's P-value		0.7837

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	79.43 (17.73)	81.08 (16.54)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	76.92 (19.46)	84.03 (15.56)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-2.51 (12.80)	3.09 (12.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-1.44 (0.82)	3.11 (0.82)
95% CI of LS mean	(-3.06, 0.18)	(1.50, 4.72)
P-value within Treatment	0.0803	0.0002
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.55 (2.29, 6.82)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.46 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.23, 0.70)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	82.10 (15.24)	83.50 (15.22)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	81.71 (16.24)	84.09 (16.11)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	-0.40 (11.30)	0.66 (12.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-0.18 (0.87)	1.66 (0.87)
95% CI of LS mean	(-1.89, 1.53)	(-0.06, 3.38)
P-value within Treatment	0.8384	0.0587
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	1.83 (-0.59, 4.26)
P-value vs Placebo	-	0.1373
Hedge's G (SD)		0.21 (0.14)
Hedge's 95% CI		(-0.07, 0.48)
Hedge's P-value		0.1382

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	78.16 (18.00)	80.47 (16.73)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	76.11 (20.28)	84.96 (15.28)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	-2.06 (13.83)	4.69 (12.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-1.71 (1.03)	3.34 (1.04)
95% CI of LS mean	(-3.74, 0.33)	(1.28, 5.40)
P-value within Treatment	0.1005	0.0016
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.05 (2.15, 7.94)
P-value vs Placebo	-	0.0007
Hedge's G (SD)		0.49 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.20, 0.78)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	79.65 (17.42)	81.48 (16.94)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	79.35 (18.60)	83.98 (17.29)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-0.30 (13.17)	2.50 (13.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-0.52 (0.87)	3.27 (0.87)
95% CI of LS mean	(-2.23, 1.20)	(1.55, 4.99)
P-value within Treatment	0.5526	0.0002
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.79 (1.36, 6.22)
P-value vs Placebo	-	0.0024
Hedge's G (SD)		0.40 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.14, 0.65)
Hedge's P-value		0.0026

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	80.99 (15.68)	82.86 (14.59)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	78.49 (18.37)	85.27 (13.02)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	-2.50 (11.63)	2.74 (11.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-1.52 (1.07)	1.41 (1.07)
95% CI of LS mean	(-3.63, 0.59)	(-0.71, 3.53)
P-value within Treatment	0.1567	0.1913
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.93 (-0.06, 5.91)
P-value vs Placebo	-	0.0544
Hedge's G (SD)		0.30 (0.16)
Hedge's 95% CI		(-0.01, 0.61)
Hedge's P-value		0.0562

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	121	126
mean (SD)	62.26 (21.59)	60.76 (20.59)
Week 24		
n	122	126
mean (SD)	57.65 (24.13)	75.04 (20.69)
Absolute Change at Week 24		
n	121	126
mean (SD)	-4.68 (17.38)	14.29 (17.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	121	126
LS mean (SE)	-5.15 (1.39)	14.52 (1.35)
95% CI of LS mean	(-7.88, -2.41)	(11.87, 17.18)
P-value within Treatment	0.0003	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	19.67 (15.88, 23.46)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.29 (0.14)
Hedge's 95% CI		(1.02, 1.56)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	58	59
mean (SD)	68.39 (16.10)	69.30 (19.17)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	64.22 (19.47)	77.78 (21.02)
Absolute Change at Week 24		
n	58	58
mean (SD)	-4.21 (13.30)	8.43 (18.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	58	59
LS mean (SE)	-2.91 (1.69)	8.65 (1.67)
95% CI of LS mean	(-6.26, 0.45)	(5.35, 11.96)
P-value within Treatment	0.0887	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.56 (6.87, 16.25)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.89 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.51, 1.28)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	36	41
mean (SD)	74.07 (17.42)	68.56 (22.76)
Week 24		
n	38	41
mean (SD)	69.59 (18.93)	78.86 (20.61)
Absolute Change at Week 24		
n	36	41
mean (SD)	-4.32 (14.85)	10.30 (17.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	36	41
LS mean (SE)	-4.20 (2.60)	11.15 (2.38)
95% CI of LS mean	(-9.38, 0.97)	(6.42, 15.89)
P-value within Treatment	0.1100	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.36 (8.58, 22.14)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.99 (0.24)
Hedge's 95% CI		(0.51, 1.46)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	61.77 (20.07)	62.04 (19.64)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	57.19 (23.18)	75.06 (20.82)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-4.58 (16.49)	13.05 (18.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-4.44 (1.22)	13.14 (1.21)
95% CI of LS mean	(-6.83, -2.04)	(10.76, 15.52)
P-value within Treatment	0.0003	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	17.57 (14.23, 20.92)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.21 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.95, 1.46)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	96	94
mean (SD)	65.97 (19.47)	65.84 (20.50)
Week 24		
n	96	94
mean (SD)	62.96 (22.72)	77.42 (20.96)
Absolute Change at Week 24		
n	96	94
mean (SD)	-3.01 (15.75)	11.58 (18.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	96	94
LS mean (SE)	-2.97 (1.49)	12.04 (1.51)
95% CI of LS mean	(-5.91, -0.03)	(9.05, 15.02)
P-value within Treatment	0.0480	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.00 (10.85, 19.15)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.02 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.72, 1.32)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	83	91
mean (SD)	62.25 (20.82)	61.05 (20.31)
Week 24		
n	85	90
mean (SD)	56.21 (22.64)	74.32 (20.58)
Absolute Change at Week 24		
n	83	90
mean (SD)	-6.29 (16.48)	13.33 (17.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	91
LS mean (SE)	-6.06 (1.60)	13.22 (1.51)
95% CI of LS mean	(-9.21, -2.90)	(10.25, 16.19)
P-value within Treatment	0.0002	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	19.28 (14.97, 23.59)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.33 (0.17)
Hedge's 95% CI		(1.00, 1.66)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	103	111
mean (SD)	66.02 (18.79)	65.37 (19.29)
Week 24		
n	105	111
mean (SD)	63.70 (21.20)	77.18 (21.29)
Absolute Change at Week 24		
n	103	111
mean (SD)	-2.37 (16.22)	11.81 (17.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	103	111
LS mean (SE)	-3.26 (1.33)	12.69 (1.28)
95% CI of LS mean	(-5.87, -0.64)	(10.18, 15.21)
P-value within Treatment	0.0148	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.95 (12.35, 19.55)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.18 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.89, 1.47)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	76	74
mean (SD)	61.84 (21.72)	60.66 (22.01)
Week 24		
n	76	73
mean (SD)	54.39 (24.11)	73.97 (19.96)
Absolute Change at Week 24		
n	76	73
mean (SD)	-7.46 (15.65)	13.39 (19.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	76	74
LS mean (SE)	-5.51 (1.79)	12.89 (1.80)
95% CI of LS mean	(-9.05, -1.96)	(9.34, 16.44)
P-value within Treatment	0.0026	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	18.40 (13.46, 23.35)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.18 (0.18)
Hedge's 95% CI		(0.83, 1.53)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	72.19 (23.02)	72.16 (22.03)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	67.73 (27.13)	83.58 (20.35)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-4.46 (16.27)	11.42 (18.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-3.31 (1.16)	11.63 (1.17)
95% CI of LS mean	(-5.58, -1.03)	(9.32, 13.94)
P-value within Treatment	0.0045	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.94 (11.69, 18.18)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.11 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.85, 1.36)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	85.07 (15.09)	85.05 (18.31)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	81.20 (20.25)	89.08 (15.99)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	-3.88 (13.81)	3.70 (16.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-3.15 (1.42)	4.46 (1.42)
95% CI of LS mean	(-5.97, -0.33)	(1.65, 7.26)
P-value within Treatment	0.0287	0.0020
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.60 (3.62, 11.59)
P-value vs Placebo	-	0.0002
Hedge's G (SD)		0.65 (0.18)
Hedge's 95% CI		(0.30, 1.00)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	83.91 (16.22)	81.32 (21.80)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	85.09 (17.62)	87.32 (16.52)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	1.18 (11.72)	6.24 (12.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	1.32 (1.29)	5.33 (1.34)
95% CI of LS mean	(-1.24, 3.88)	(2.67, 7.99)
P-value within Treatment	0.3103	0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.01 (0.48, 7.54)
P-value vs Placebo	-	0.0264
Hedge's G (SD)		0.40 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.03, 0.77)
Hedge's P-value		0.0353

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	73.31 (22.79)	74.68 (21.41)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	66.75 (26.81)	84.67 (20.07)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-6.56 (16.30)	9.85 (19.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-5.31 (1.16)	10.57 (1.15)
95% CI of LS mean	(-7.59, -3.04)	(8.31, 12.83)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.89 (12.71, 19.07)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.15 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.90, 1.40)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	80.24 (19.42)	81.20 (19.98)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	76.85 (23.48)	88.32 (17.68)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	-3.39 (14.24)	7.25 (15.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-2.40 (1.20)	7.76 (1.20)
95% CI of LS mean	(-4.76, -0.04)	(5.38, 10.13)
P-value within Treatment	0.0465	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	10.16 (6.81, 13.51)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.82 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.54, 1.11)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	72.38 (23.07)	71.50 (22.40)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	67.16 (27.34)	82.25 (20.23)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	-5.22 (16.72)	10.57 (19.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-4.15 (1.37)	10.82 (1.38)
95% CI of LS mean	(-6.84, -1.45)	(8.09, 13.54)
P-value within Treatment	0.0028	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.96 (11.13, 18.80)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.10 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.80, 1.40)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	75.43 (22.20)	75.75 (22.12)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	72.25 (26.48)	84.15 (19.87)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-3.18 (16.06)	8.39 (17.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-2.42 (1.15)	9.78 (1.16)
95% CI of LS mean	(-4.68, -0.15)	(7.51, 12.06)
P-value within Treatment	0.0366	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.20 (8.99, 15.41)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.97 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.70, 1.24)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	77.91 (20.67)	77.68 (21.10)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	72.07 (24.98)	87.27 (17.98)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	-5.84 (14.53)	9.51 (19.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-4.41 (1.49)	8.21 (1.50)
95% CI of LS mean	(-7.36, -1.47)	(5.25, 11.18)
P-value within Treatment	0.0036	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.63 (8.45, 16.80)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.92 (0.16)
Hedge's 95% CI		(0.60, 1.25)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	121	126
mean (SD)	82.12 (15.79)	80.69 (18.79)
Week 24		
n	122	126
mean (SD)	79.37 (20.95)	85.05 (18.89)
Absolute Change at Week 24		
n	121	126
mean (SD)	-2.71 (14.80)	4.37 (16.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	121	126
LS mean (SE)	-2.69 (1.07)	4.98 (1.04)
95% CI of LS mean	(-4.79, -0.59)	(2.94, 7.02)
P-value within Treatment	0.0122	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.67 (4.77, 10.58)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.66 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.40, 0.91)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	58	59
mean (SD)	85.78 (13.79)	83.76 (14.22)
Week 24		
n	58	57
mean (SD)	83.48 (16.11)	88.74 (13.86)
Absolute Change at Week 24		
n	57	57
mean (SD)	-1.90 (12.30)	4.97 (12.49)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	58	59
LS mean (SE)	-1.64 (1.29)	3.16 (1.28)
95% CI of LS mean	(-4.20, 0.92)	(0.63, 5.69)
P-value within Treatment	0.2069	0.0147
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.80 (1.22, 8.38)
P-value vs Placebo	-	0.0091
Hedge's G (SD)		0.49 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.12, 0.85)
Hedge's P-value		0.0104

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	36	41
mean (SD)	87.58 (11.28)	83.94 (13.23)
Week 24		
n	38	40
mean (SD)	85.31 (16.60)	88.96 (13.26)
Absolute Change at Week 24		
n	36	40
mean (SD)	-1.70 (11.23)	4.79 (13.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	36	41
LS mean (SE)	-1.98 (1.64)	4.08 (1.50)
95% CI of LS mean	(-5.24, 1.29)	(1.09, 7.07)
P-value within Treatment	0.2320	0.0081
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.06 (1.78, 10.34)
P-value vs Placebo	-	0.0062
Hedge's G (SD)		0.62 (0.23)
Hedge's 95% CI		(0.16, 1.08)
Hedge's P-value		0.0094

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	82.23 (15.92)	81.02 (18.50)
Week 24		
n	142	143
mean (SD)	79.46 (20.16)	85.43 (18.51)
Absolute Change at Week 24		
n	142	143
mean (SD)	-2.64 (14.67)	4.49 (15.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-2.70 (0.96)	4.40 (0.95)
95% CI of LS mean	(-4.59, -0.81)	(2.52, 6.28)
P-value within Treatment	0.0053	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.10 (4.46, 9.75)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.62 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.38, 0.85)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	96	94
mean (SD)	86.75 (13.69)	82.45 (18.99)
Week 24		
n	95	94
mean (SD)	84.65 (15.82)	85.82 (19.20)
Absolute Change at Week 24		
n	95	94
mean (SD)	-1.96 (10.06)	3.37 (13.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	96	94
LS mean (SE)	-2.54 (1.02)	3.98 (1.03)
95% CI of LS mean	(-4.55, -0.54)	(1.94, 6.02)
P-value within Treatment	0.0133	0.0002
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.52 (3.69, 9.35)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.65 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.36, 0.94)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	83	91
mean (SD)	79.32 (16.01)	80.86 (15.84)
Week 24		
n	85	89
mean (SD)	76.27 (22.33)	86.61 (15.67)
Absolute Change at Week 24		
n	83	89
mean (SD)	-3.01 (17.54)	5.81 (17.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	91
LS mean (SE)	-2.29 (1.35)	4.97 (1.27)
95% CI of LS mean	(-4.95, 0.38)	(2.46, 7.49)
P-value within Treatment	0.0919	0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.26 (3.62, 10.91)
P-value vs Placebo	-	0.0001
Hedge's G (SD)		0.59 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.29, 0.90)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	103	111
mean (SD)	84.30 (15.18)	83.56 (15.18)
Week 24		
n	105	111
mean (SD)	81.11 (19.17)	86.49 (16.89)
Absolute Change at Week 24		
n	103	111
mean (SD)	-3.07 (12.40)	2.93 (13.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	103	111
LS mean (SE)	-2.76 (0.94)	3.60 (0.90)
95% CI of LS mean	(-4.61, -0.91)	(1.82, 5.38)
P-value within Treatment	0.0037	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.36 (3.81, 8.91)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.67 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.39, 0.94)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	76	74
mean (SD)	81.94 (15.29)	78.83 (20.23)
Week 24		
n	75	72
mean (SD)	80.11 (20.22)	85.76 (18.58)
Absolute Change at Week 24		
n	75	72
mean (SD)	-1.59 (16.02)	7.06 (17.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	76	74
LS mean (SE)	-2.00 (1.50)	5.58 (1.51)
95% CI of LS mean	(-4.97, 0.97)	(2.60, 8.56)
P-value within Treatment	0.1860	0.0003
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.58 (3.42, 11.74)
P-value vs Placebo	-	0.0004
Hedge's G (SD)		0.58 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.25, 0.91)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	67.41 (18.08)	69.56 (17.44)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	66.37 (19.41)	76.07 (16.25)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	-1.03 (11.31)	6.51 (14.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-1.17 (0.96)	5.51 (0.98)
95% CI of LS mean	(-3.06, 0.72)	(3.59, 7.43)
P-value within Treatment	0.2242	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.68 (3.98, 9.38)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.59 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.35, 0.84)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	71.76 (17.23)	72.47 (16.09)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	69.50 (17.99)	77.45 (17.06)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	-2.26 (12.93)	4.81 (14.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-1.28 (1.30)	2.62 (1.29)
95% CI of LS mean	(-3.85, 1.28)	(0.07, 5.18)
P-value within Treatment	0.3243	0.0443
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	3.91 (0.27, 7.54)
P-value vs Placebo	-	0.0354
Hedge's G (SD)		0.37 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.02, 0.71)
Hedge's P-value		0.0362

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	71.59 (19.66)	75.08 (14.20)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	74.07 (19.06)	77.43 (14.59)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	2.48 (13.26)	2.11 (12.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	0.85 (1.49)	0.85 (1.54)
95% CI of LS mean	(-2.10, 3.79)	(-2.21, 3.91)
P-value within Treatment	0.5710	0.5847
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	0.00 (-4.07, 4.07)
P-value vs Placebo	-	0.9998
Hedge's G (SD)		0.00 (0.18)
Hedge's 95% CI		(-0.37, 0.37)
Hedge's P-value		0.9999

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	67.69 (17.02)	68.79 (17.71)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	64.61 (18.28)	76.18 (17.20)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-3.08 (10.84)	7.42 (15.49)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-2.30 (0.91)	5.93 (0.90)
95% CI of LS mean	(-4.09, -0.52)	(4.16, 7.71)
P-value within Treatment	0.0118	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.24 (5.74, 10.74)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.76 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.52, 1.00)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	70.07 (17.97)	72.45 (17.10)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	68.28 (18.39)	77.06 (16.35)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	-1.78 (11.11)	4.51 (13.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-0.79 (1.01)	3.41 (1.01)
95% CI of LS mean	(-2.77, 1.20)	(1.42, 5.41)
P-value within Treatment	0.4358	0.0009
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	4.20 (1.39, 7.01)
P-value vs Placebo	-	0.0036
Hedge's G (SD)		0.41 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.13, 0.68)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	67.53 (17.77)	68.49 (16.75)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	66.46 (19.61)	75.95 (16.71)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	-1.07 (12.64)	7.51 (16.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-1.79 (1.18)	5.86 (1.19)
95% CI of LS mean	(-4.11, 0.53)	(3.52, 8.21)
P-value within Treatment	0.1306	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.65 (4.35, 10.95)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.65 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.36, 0.94)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	67.61 (18.42)	70.09 (17.99)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	67.25 (19.50)	76.66 (16.54)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-0.37 (12.65)	6.57 (14.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	0.02 (1.03)	5.17 (1.04)
95% CI of LS mean	(-2.02, 2.05)	(3.12, 7.22)
P-value within Treatment	0.9879	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.16 (2.27, 8.05)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.45 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.20, 0.71)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	70.62 (17.02)	71.21 (15.57)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	67.63 (18.29)	76.34 (16.52)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	-2.99 (10.47)	5.02 (14.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-2.90 (1.16)	3.75 (1.16)
95% CI of LS mean	(-5.19, -0.61)	(1.45, 6.05)
P-value within Treatment	0.0132	0.0016
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.65 (3.41, 9.88)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.63 (0.16)
Hedge's 95% CI		(0.31, 0.94)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	136	132
mean (SD)	59.15 (19.64)	57.49 (19.73)
Week 24		
n	136	132
mean (SD)	59.15 (19.82)	64.06 (18.67)
Absolute Change at Week 24		
n	136	132
mean (SD)	0.00 (12.69)	6.57 (17.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	136	132
LS mean (SE)	-0.74 (1.02)	6.11 (1.04)
95% CI of LS mean	(-2.76, 1.27)	(4.07, 8.16)
P-value within Treatment	0.4698	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.86 (3.98, 9.73)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.57 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.33, 0.82)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	67	68
mean (SD)	66.00 (20.55)	62.42 (17.91)
Week 24		
n	67	66
mean (SD)	61.86 (20.58)	65.32 (16.82)
Absolute Change at Week 24		
n	67	66
mean (SD)	-4.15 (14.45)	3.87 (13.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	67	68
LS mean (SE)	-4.32 (1.43)	2.28 (1.42)
95% CI of LS mean	(-7.15, -1.49)	(-0.54, 5.09)
P-value within Treatment	0.0030	0.1123
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.60 (2.59, 10.60)
P-value vs Placebo	-	0.0014
Hedge's G (SD)		0.56 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.21, 0.90)
Hedge's P-value		0.0017

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	60	56
mean (SD)	72.78 (19.67)	66.47 (16.61)
Week 24		
n	60	55
mean (SD)	71.67 (20.90)	67.07 (18.27)
Absolute Change at Week 24		
n	60	55
mean (SD)	-1.11 (16.07)	1.21 (15.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	60	56
LS mean (SE)	-1.31 (1.68)	1.44 (1.75)
95% CI of LS mean	(-4.64, 2.02)	(-2.02, 4.90)
P-value within Treatment	0.4379	0.4115
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	2.75 (-1.89, 7.39)
P-value vs Placebo	-	0.2424
Hedge's G (SD)		0.21 (0.19)
Hedge's 95% CI		(-0.16, 0.58)
Hedge's P-value		0.2606

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	56.64 (18.43)	56.33 (19.47)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	55.17 (17.61)	63.48 (17.92)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-1.48 (12.17)	7.38 (16.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-2.61 (0.97)	5.89 (0.97)
95% CI of LS mean	(-4.52, -0.69)	(3.99, 7.79)
P-value within Treatment	0.0077	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	8.50 (5.82, 11.17)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.73 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.49, 0.97)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	105	104
mean (SD)	63.60 (20.35)	60.79 (20.24)
Week 24		
n	105	103
mean (SD)	61.90 (20.72)	66.56 (19.53)
Absolute Change at Week 24		
n	105	103
mean (SD)	-1.69 (12.78)	6.15 (17.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	105	104
LS mean (SE)	-2.73 (1.25)	4.99 (1.25)
95% CI of LS mean	(-5.19, -0.27)	(2.52, 7.47)
P-value within Treatment	0.0299	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.72 (4.23, 11.21)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.60 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.32, 0.88)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	98	96
mean (SD)	59.07 (19.77)	57.41 (18.00)
Week 24		
n	98	95
mean (SD)	58.05 (19.25)	62.22 (16.08)
Absolute Change at Week 24		
n	98	95
mean (SD)	-1.02 (14.10)	5.15 (14.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	98	96
LS mean (SE)	-1.16 (1.11)	4.71 (1.12)
95% CI of LS mean	(-3.34, 1.03)	(2.51, 6.92)
P-value within Treatment	0.2977	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.87 (2.76, 8.98)
P-value vs Placebo	-	0.0003
Hedge's G (SD)		0.53 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.25, 0.82)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	120	118
mean (SD)	63.15 (17.99)	57.91 (18.93)
Week 24		
n	120	118
mean (SD)	61.48 (18.10)	63.37 (17.45)
Absolute Change at Week 24		
n	120	118
mean (SD)	-1.67 (12.11)	5.46 (15.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	120	118
LS mean (SE)	-2.93 (1.01)	4.90 (1.02)
95% CI of LS mean	(-4.93, -0.94)	(2.89, 6.91)
P-value within Treatment	0.0041	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	7.83 (5.00, 10.66)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.70 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.44, 0.97)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	83	82
mean (SD)	58.90 (22.81)	60.98 (19.62)
Week 24		
n	83	80
mean (SD)	57.97 (22.56)	66.11 (18.87)
Absolute Change at Week 24		
n	83	80
mean (SD)	-0.94 (15.15)	5.97 (17.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	82
LS mean (SE)	-0.76 (1.44)	4.72 (1.45)
95% CI of LS mean	(-3.61, 2.09)	(1.85, 7.59)
P-value within Treatment	0.6005	0.0014
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	5.48 (1.44, 9.51)
P-value vs Placebo	-	0.0081
Hedge's G (SD)		0.41 (0.16)
Hedge's 95% CI		(0.11, 0.72)
Hedge's P-value		0.0090

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	121	126
mean (SD)	63.36 (19.59)	60.52 (16.84)
Week 24		
n	122	126
mean (SD)	58.33 (20.47)	69.51 (18.23)
Absolute Change at Week 24		
n	121	126
mean (SD)	-5.10 (16.58)	8.99 (16.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	121	126
LS mean (SE)	-5.61 (1.21)	10.29 (1.18)
95% CI of LS mean	(-8.00, -3.22)	(7.97, 12.61)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.90 (12.59, 19.21)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.19 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.92, 1.47)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	58	59
mean (SD)	64.66 (15.24)	67.66 (16.67)
Week 24		
n	59	58
mean (SD)	60.17 (20.42)	69.25 (21.47)
Absolute Change at Week 24		
n	58	58
mean (SD)	-5.03 (12.68)	1.58 (18.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	58	59
LS mean (SE)	-4.06 (1.60)	2.67 (1.58)
95% CI of LS mean	(-7.24, -0.89)	(-0.45, 5.79)
P-value within Treatment	0.0125	0.0931
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.73 (2.30, 11.17)
P-value vs Placebo	-	0.0032
Hedge's G (SD)		0.55 (0.19)
Hedge's 95% CI		(0.18, 0.92)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	36	41
mean (SD)	67.36 (16.35)	67.07 (18.72)
Week 24		
n	38	41
mean (SD)	63.60 (16.83)	70.12 (19.81)
Absolute Change at Week 24		
n	36	41
mean (SD)	-4.63 (10.81)	3.05 (17.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	36	41
LS mean (SE)	-3.06 (1.79)	6.64 (1.64)
95% CI of LS mean	(-6.63, 0.51)	(3.37, 9.91)
P-value within Treatment	0.0920	0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	9.69 (5.00, 14.38)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.90 (0.24)
Hedge's 95% CI		(0.43, 1.38)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	62.88 (18.65)	61.57 (16.44)
Week 24		
n	143	143
mean (SD)	57.69 (21.14)	69.23 (19.16)
Absolute Change at Week 24		
n	143	143
mean (SD)	-5.19 (16.36)	7.69 (17.61)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-5.88 (1.14)	8.22 (1.14)
95% CI of LS mean	(-8.13, -3.63)	(5.99, 10.46)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.11 (10.96, 17.25)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.03 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.78, 1.28)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	96	94
mean (SD)	67.45 (17.32)	65.78 (16.00)
Week 24		
n	96	94
mean (SD)	62.76 (19.83)	74.20 (19.17)
Absolute Change at Week 24		
n	96	94
mean (SD)	-4.69 (13.67)	8.42 (18.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	96	94
LS mean (SE)	-4.23 (1.31)	8.56 (1.34)
95% CI of LS mean	(-6.83, -1.64)	(5.93, 11.20)
P-value within Treatment	0.0015	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.80 (9.14, 16.45)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.99 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.69, 1.29)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	83	91
mean (SD)	59.54 (18.50)	59.71 (17.67)
Week 24		
n	85	90
mean (SD)	54.61 (20.31)	64.44 (18.14)
Absolute Change at Week 24		
n	83	90
mean (SD)	-5.52 (17.23)	4.81 (16.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	91
LS mean (SE)	-6.46 (1.46)	7.24 (1.38)
95% CI of LS mean	(-9.35, -3.57)	(4.52, 9.96)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.70 (9.75, 17.65)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.03 (0.16)
Hedge's 95% CI		(0.71, 1.35)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	103	111
mean (SD)	63.35 (18.31)	62.16 (16.73)
Week 24		
n	105	111
mean (SD)	59.13 (20.20)	67.94 (19.34)
Absolute Change at Week 24		
n	103	111
mean (SD)	-4.61 (15.82)	5.78 (15.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	103	111
LS mean (SE)	-5.52 (1.22)	7.91 (1.17)
95% CI of LS mean	(-7.92, -3.11)	(5.60, 10.23)
P-value within Treatment	<0.0001	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.43 (10.12, 16.74)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		1.08 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.79, 1.37)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	76	74
mean (SD)	64.36 (18.29)	63.74 (17.63)
Week 24		
n	76	73
mean (SD)	58.66 (20.84)	71.69 (19.03)
Absolute Change at Week 24		
n	76	73
mean (SD)	-5.70 (14.86)	7.99 (20.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	76	74
LS mean (SE)	-5.10 (1.62)	7.60 (1.63)
95% CI of LS mean	(-8.31, -1.89)	(4.38, 10.81)
P-value within Treatment	0.0021	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.69 (8.21, 17.18)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.90 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.56, 1.23)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 136	IVA/TEZ/ELX N = 132
Baseline		
n	121	126
mean (SD)	71.90 (33.61)	71.96 (32.77)
Week 24		
n	122	126
mean (SD)	72.95 (32.73)	89.42 (22.17)
Absolute Change at Week 24		
n	121	126
mean (SD)	1.10 (33.31)	17.46 (30.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	121	126
LS mean (SE)	-0.31 (2.25)	15.59 (2.19)
95% CI of LS mean	(-4.75, 4.13)	(11.28, 19.91)
P-value within Treatment	0.8920	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	15.90 (9.75, 22.05)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.64 (0.13)
Hedge's 95% CI		(0.39, 0.90)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 67	IVA/TEZ/ELX N = 68
Baseline		
n	58	59
mean (SD)	78.74 (27.00)	79.66 (26.27)
Week 24		
n	58	57
mean (SD)	77.59 (31.46)	88.89 (23.85)
Absolute Change at Week 24		
n	57	57
mean (SD)	0.00 (22.71)	9.36 (25.78)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	58	59
LS mean (SE)	1.44 (2.69)	8.02 (2.64)
95% CI of LS mean	(-3.88, 6.77)	(2.78, 13.26)
P-value within Treatment	0.5919	0.0030
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	6.58 (-0.86, 14.01)
P-value vs Placebo	-	0.0824
Hedge's G (SD)		0.32 (0.18)
Hedge's 95% CI		(-0.05, 0.69)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 60	IVA/TEZ/ELX N = 56
Baseline		
n	36	41
mean (SD)	70.37 (30.63)	79.67 (27.77)
Week 24		
n	38	40
mean (SD)	78.07 (32.21)	85.83 (27.10)
Absolute Change at Week 24		
n	36	40
mean (SD)	9.26 (30.46)	6.67 (22.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	36	41
LS mean (SE)	5.52 (3.57)	5.40 (3.27)
95% CI of LS mean	(-1.58, 12.63)	(-1.12, 11.93)
P-value within Treatment	0.1258	0.1031
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	-0.12 (-9.49, 9.25)
P-value vs Placebo	-	0.9799
Hedge's G (SD)		-0.01 (0.23)
Hedge's 95% CI		(-0.46, 0.44)
Hedge's P-value		0.9804

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 143	IVA/TEZ/ELX N = 144
Baseline		
n	143	144
mean (SD)	75.06 (32.01)	72.92 (31.77)
Week 24		
n	142	143
mean (SD)	73.47 (32.38)	90.21 (21.24)
Absolute Change at Week 24		
n	142	143
mean (SD)	-1.41 (29.94)	17.25 (30.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	143	144
LS mean (SE)	-1.79 (1.99)	15.02 (1.98)
95% CI of LS mean	(-5.71, 2.12)	(11.12, 18.91)
P-value within Treatment	0.3680	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	16.81 (11.33, 22.29)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.71 (0.12)
Hedge's 95% CI		(0.47, 0.94)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 105	IVA/TEZ/ELX N = 104
Baseline		
n	96	94
mean (SD)	69.10 (33.24)	70.92 (32.14)
Week 24		
n	95	94
mean (SD)	70.18 (34.20)	85.11 (24.74)
Absolute Change at Week 24		
n	95	94
mean (SD)	1.40 (33.30)	14.18 (31.49)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	96	94
LS mean (SE)	0.99 (2.45)	12.82 (2.49)
95% CI of LS mean	(-3.84, 5.82)	(7.91, 17.73)
P-value within Treatment	0.6865	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	11.83 (5.01, 18.66)
P-value vs Placebo	-	0.0008
Hedge's G (SD)		0.49 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.20, 0.78)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 98	IVA/TEZ/ELX N = 96
Baseline		
n	83	91
mean (SD)	79.92 (28.96)	78.02 (29.49)
Week 24		
n	85	89
mean (SD)	79.22 (29.54)	93.63 (19.38)
Absolute Change at Week 24		
n	83	89
mean (SD)	0.00 (26.54)	15.73 (26.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	83	91
LS mean (SE)	-0.89 (2.50)	13.64 (2.35)
95% CI of LS mean	(-5.82, 4.04)	(8.99, 18.29)
P-value within Treatment	0.7221	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	14.53 (7.79, 21.27)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.64 (0.15)
Hedge's 95% CI		(0.33, 0.95)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 120	IVA/TEZ/ELX N = 118
Baseline		
n	103	111
mean (SD)	71.52 (33.14)	72.67 (33.09)
Week 24		
n	105	111
mean (SD)	72.70 (34.21)	89.49 (22.91)
Absolute Change at Week 24		
n	103	111
mean (SD)	1.62 (29.66)	16.82 (29.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	103	111
LS mean (SE)	1.37 (2.29)	14.17 (2.20)
95% CI of LS mean	(-3.14, 5.89)	(9.82, 18.51)
P-value within Treatment	0.5490	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	12.79 (6.57, 19.01)
P-value vs Placebo	-	<0.0001
Hedge's G (SD)		0.55 (0.14)
Hedge's 95% CI		(0.28, 0.82)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.10.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CRQ-R Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

	Placebo N = 83	IVA/TEZ/ELX N = 82
Baseline		
n	76	74
mean (SD)	77.63 (29.51)	77.03 (27.55)
Week 24		
n	75	72
mean (SD)	76.89 (29.50)	88.89 (22.38)
Absolute Change at Week 24		
n	75	72
mean (SD)	-0.44 (31.24)	12.04 (28.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)		
n	76	74
LS mean (SE)	-1.78 (2.69)	11.67 (2.69)
95% CI of LS mean	(-7.09, 3.53)	(6.35, 16.99)
P-value within Treatment	0.5089	<0.0001
LS mean Diff vs Placebo, 95% CI	-	13.45 (6.04, 20.86)
P-value vs Placebo	-	0.0005
Hedge's G (SD)		0.57 (0.17)
Hedge's 95% CI		(0.25, 0.90)
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 data from all available visits up to Week 24, with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24
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_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)[1]	0.1425
Age at Screening (<18 years vs. ≥18 years)[2]	0.4694
Sex (Male vs. Female)[3]	0.5088
Region (North America vs. Europe (include Australia))[1]	0.7260*

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 $ppFEV_1$ and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial, link: log.
-[3]P-values are for relative risk obtained from Generalized Linear Model: treatment, subgroup, treatment*subgroup, with adjustment for baseline $ppFEV_1$ and age group at screening (<18 vs ≥18 years) 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.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 136 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 132 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	32 (23.53)	108 (81.82)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.5117 (2.5702, 4.7981)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		15.9214 (8.6201, 29.4069)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5876 (0.4918, 0.6834)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 67 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 68 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	20 (29.85)	48 (70.59)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3409 (1.5785, 3.4715)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.6804 (2.6505, 12.1740)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.3903 (0.2345, 0.5462)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	17 (28.33)	42 (75.00)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6520 (1.7316, 4.0616)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.2737 (3.5175, 19.4609)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4677 (0.3092, 0.6263)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years

	Placebo N = 143 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 144 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	35 (24.48)	114 (79.17)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.2769 (2.4314, 4.4165)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.8249 (6.7814, 20.6192)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5480 (0.4515, 0.6445)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	26 (24.76)	85 (81.73)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3215 (2.3550, 4.6846)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		14.4927 (7.3191, 28.6972)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5732 (0.4636, 0.6828)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Sex = Female

	Placebo N = 98 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 96 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	26 (26.53)	71 (73.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8214 (1.9911, 3.9980)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.8927 (4.1594, 14.9768)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4743 (0.3505, 0.5981)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Region = North America

	Placebo N = 120 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 118 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	32 (26.67)	99 (83.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1619 (2.3288, 4.2929)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		14.8482 (7.7753, 28.3553)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.5744 (0.4720, 0.6768)
P-value vs. Placebo [3]	-	<0.0001

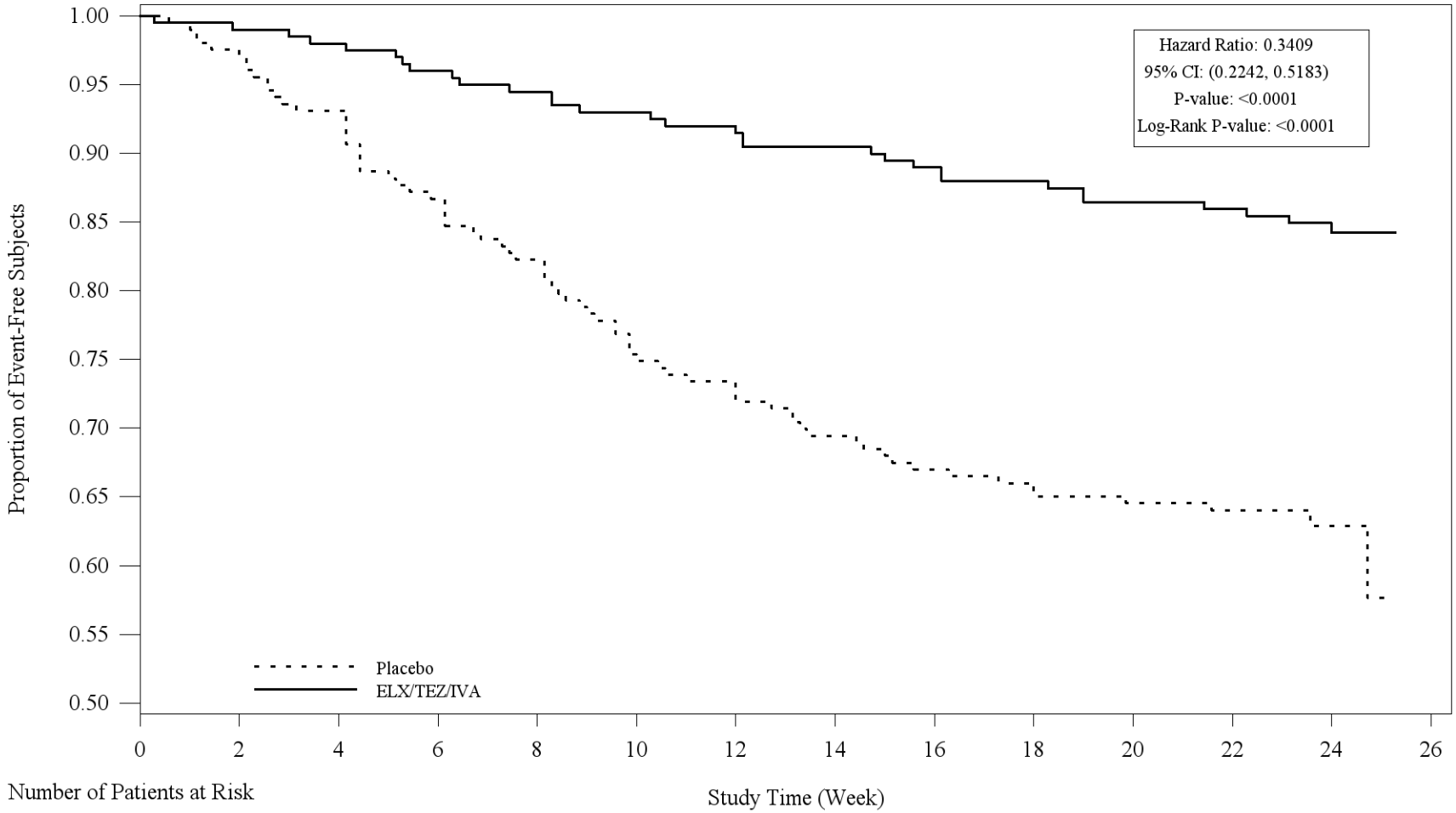
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-[1] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

Table 2.2.11.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score through Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 83 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 82 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	20 (24.10)	57 (69.51)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8730 (1.9183, 4.3028)
P-value vs. Placebo [1]	-	<0.0001*
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.6028 (3.7436, 15.4403)
P-value vs. Placebo [2]	-	<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.4483 (0.3117, 0.5848)
P-value vs. Placebo [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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) 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 group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with logit link.
-[3] Generalized Linear Model: treatment group, baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates; Distribution: binomial with identity link.
-For age subgroup factor, age covariate is removed from analysis model. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from analysis model.
-N/C: model does not converge.

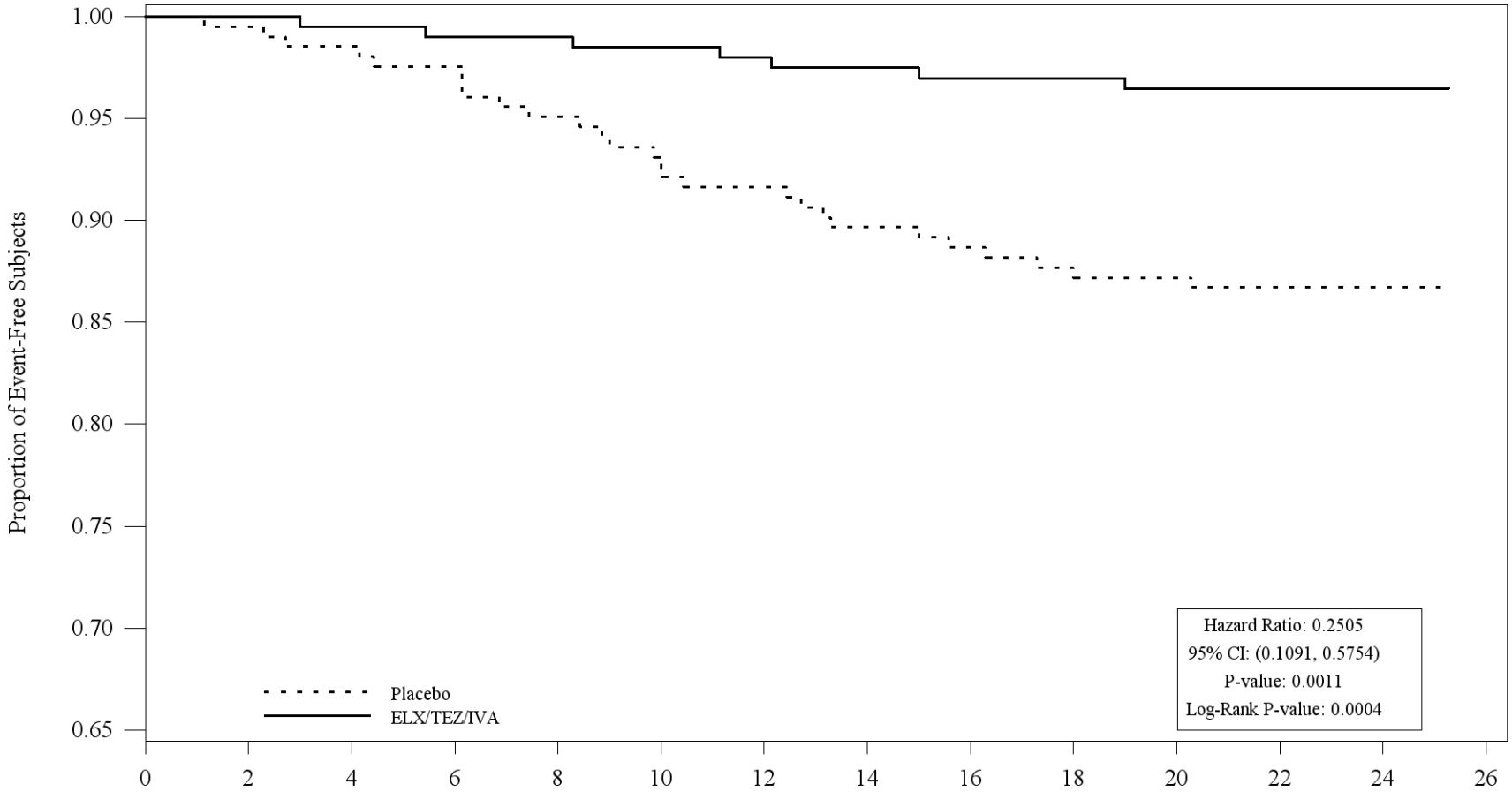
Figure 2.1.7.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24
Full Analysis Set



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	198	196	188	182	177	172	163
Placebo	197	189	167	146	136	131	125

-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

Figure 2.1.8.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24
Full Analysis Set

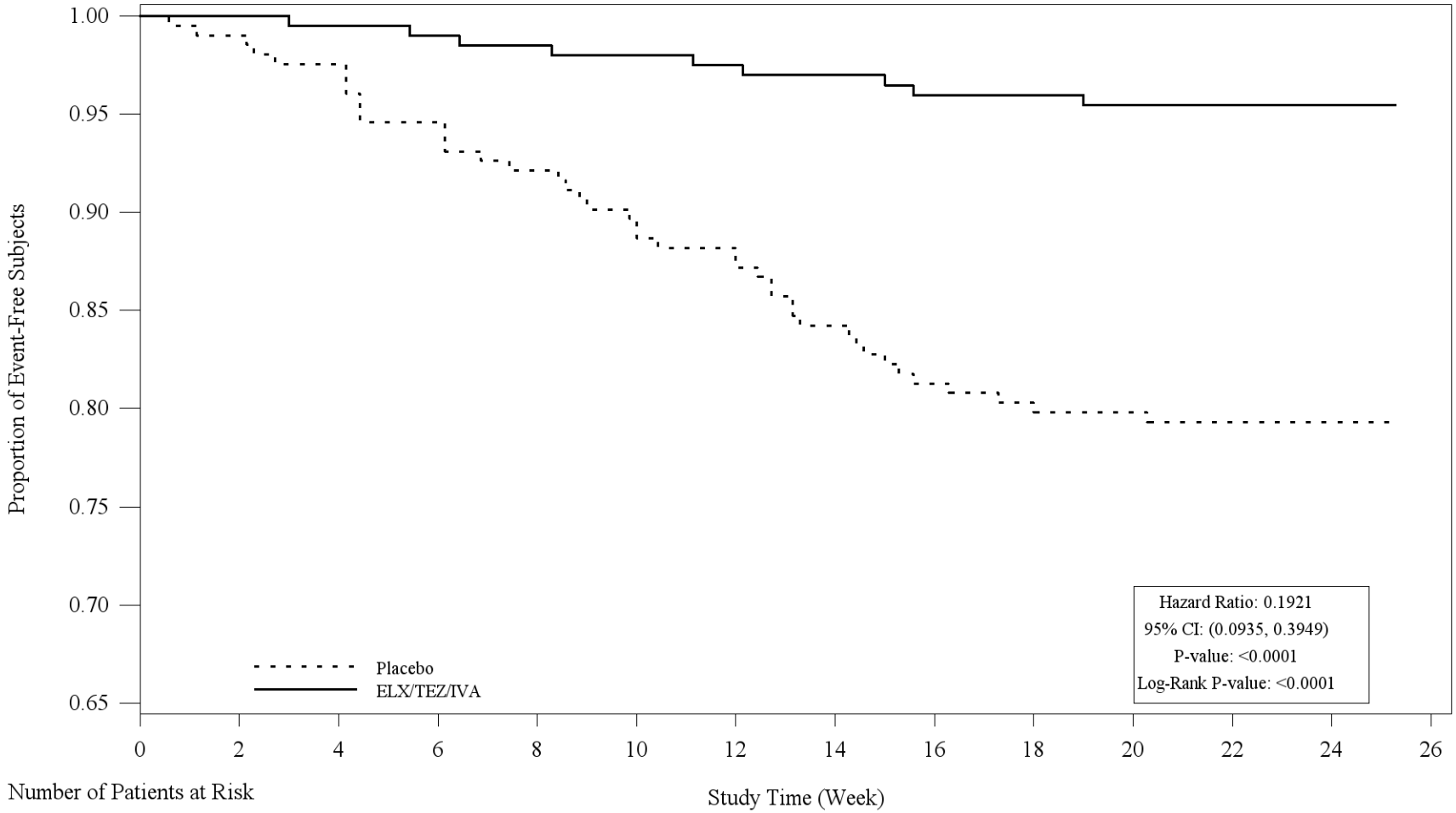


Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	200	199	196	194	192	191	185
Placebo	202	200	193	186	180	177	170

-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

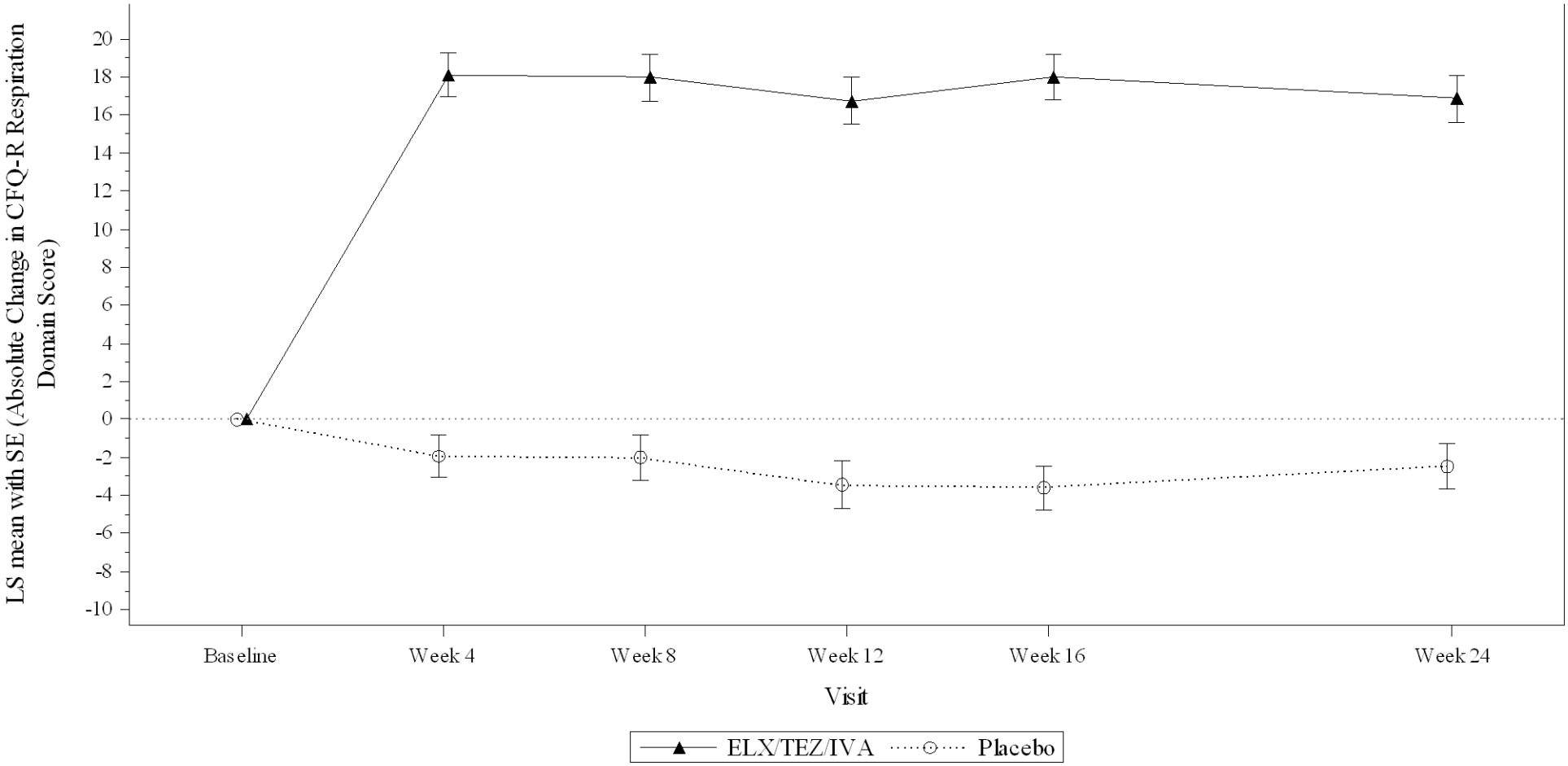
Figure 2.1.9.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24
Full Analysis Set



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	200	199	195	193	190	189	183
Placebo	201	198	187	177	165	162	155

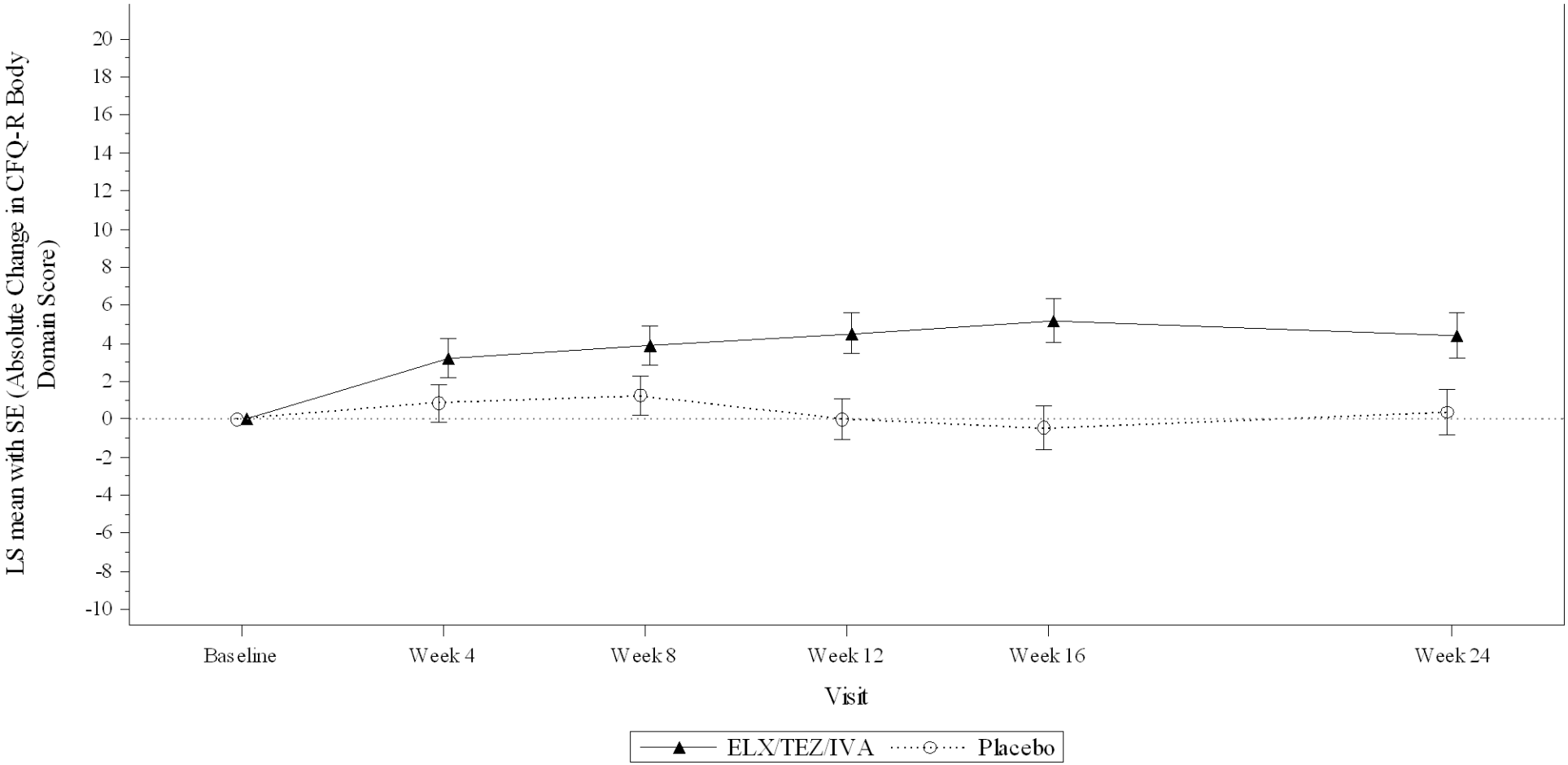
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration



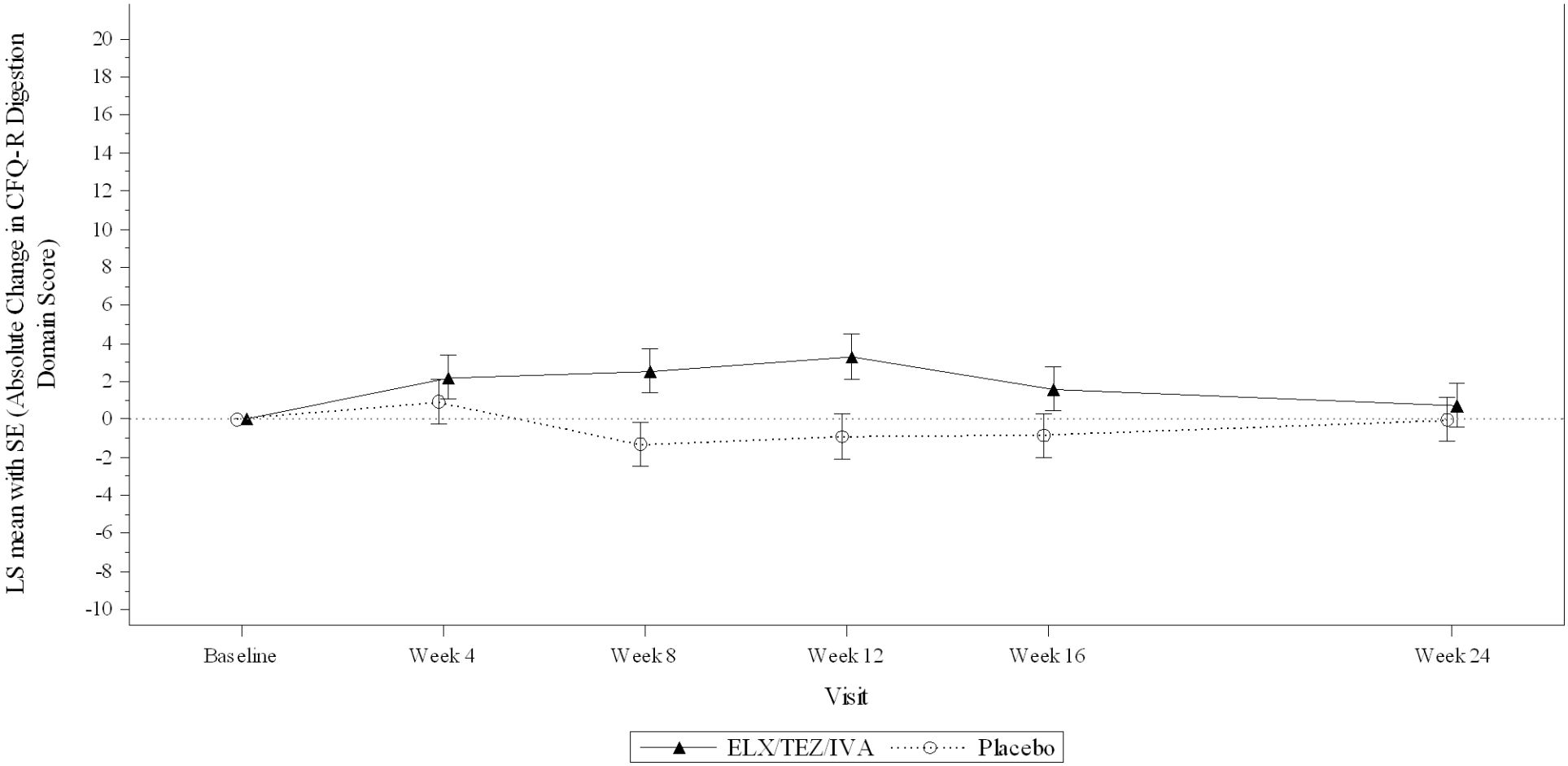
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body



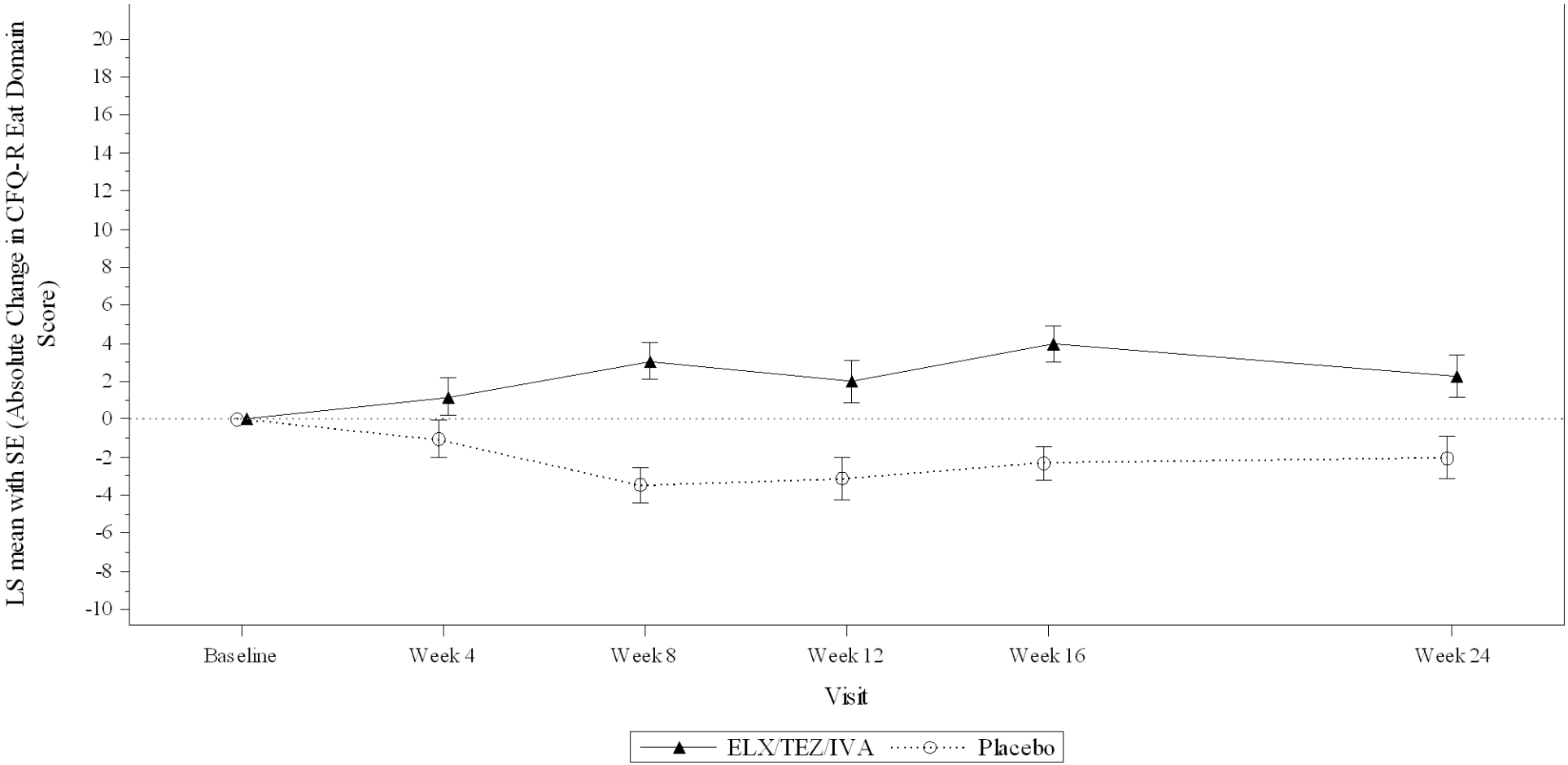
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion



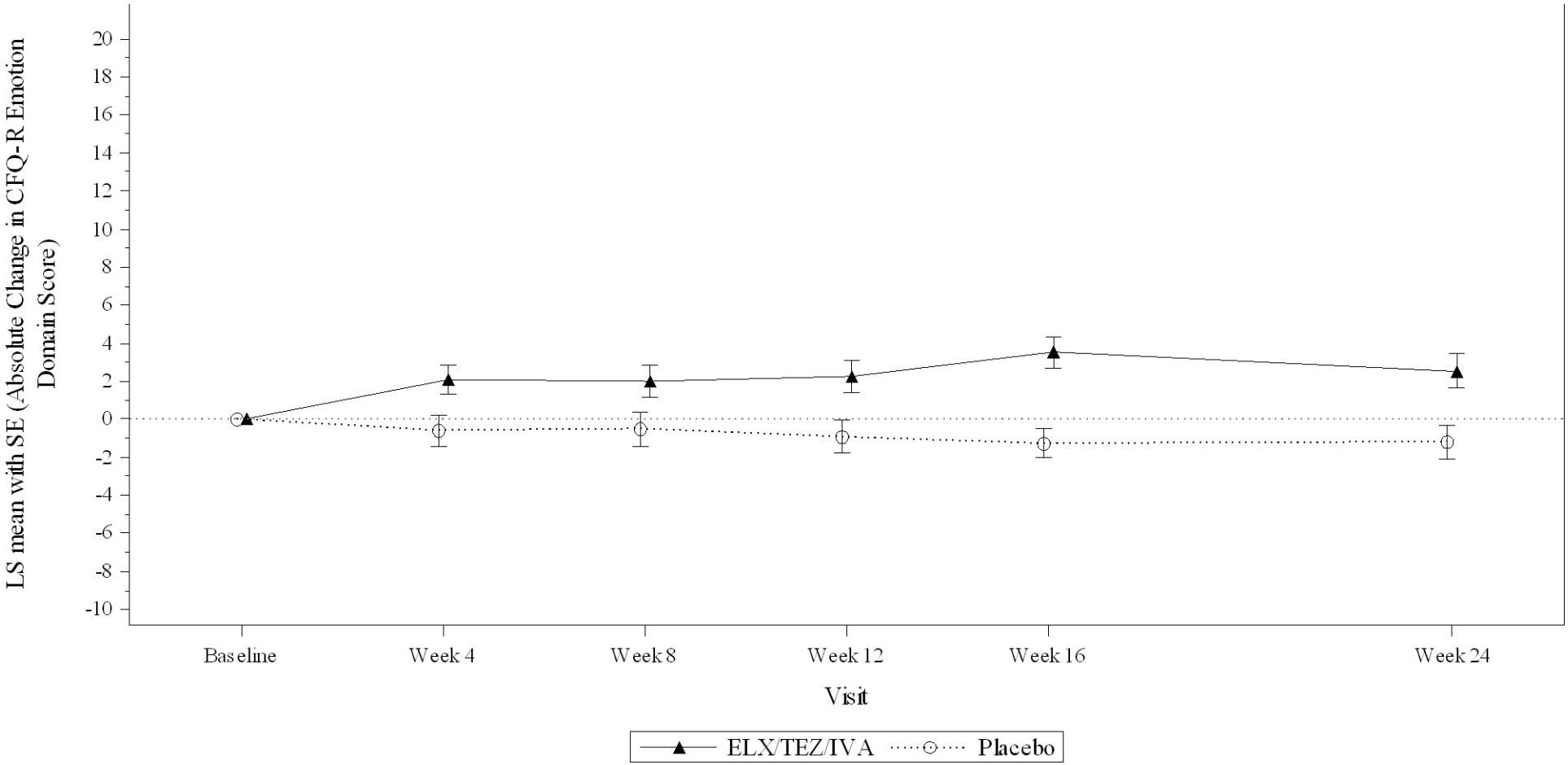
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat



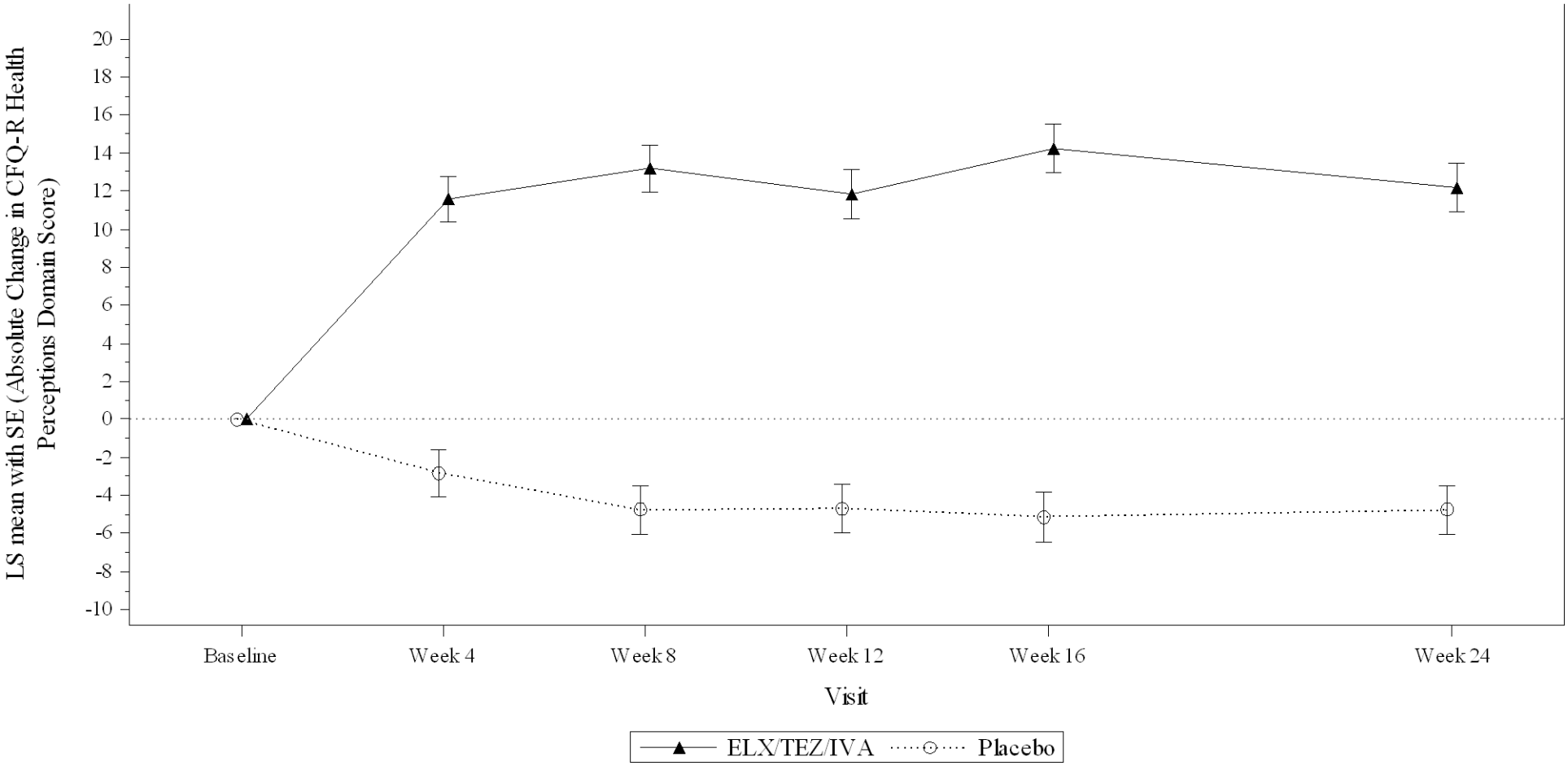
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion



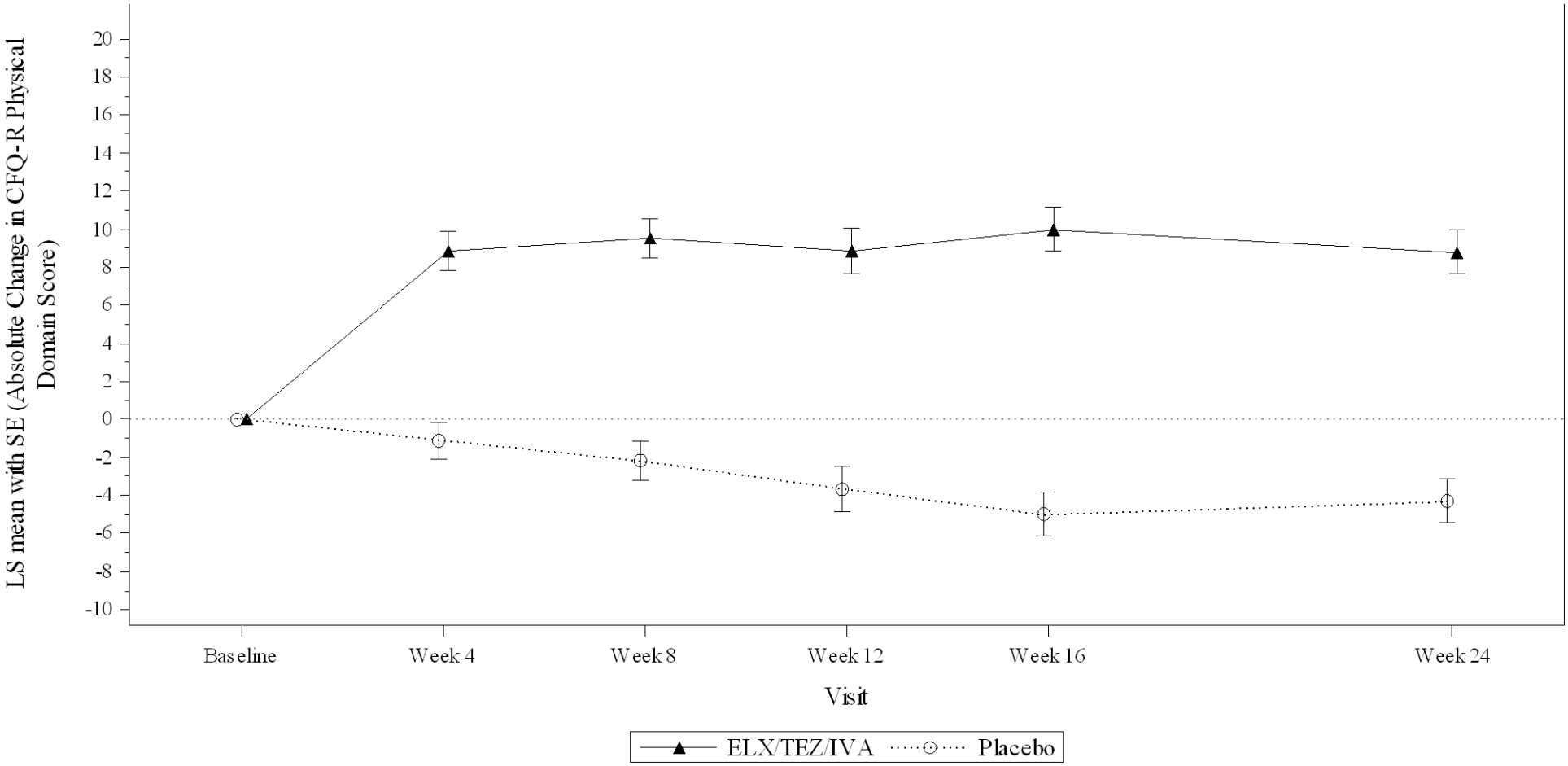
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions



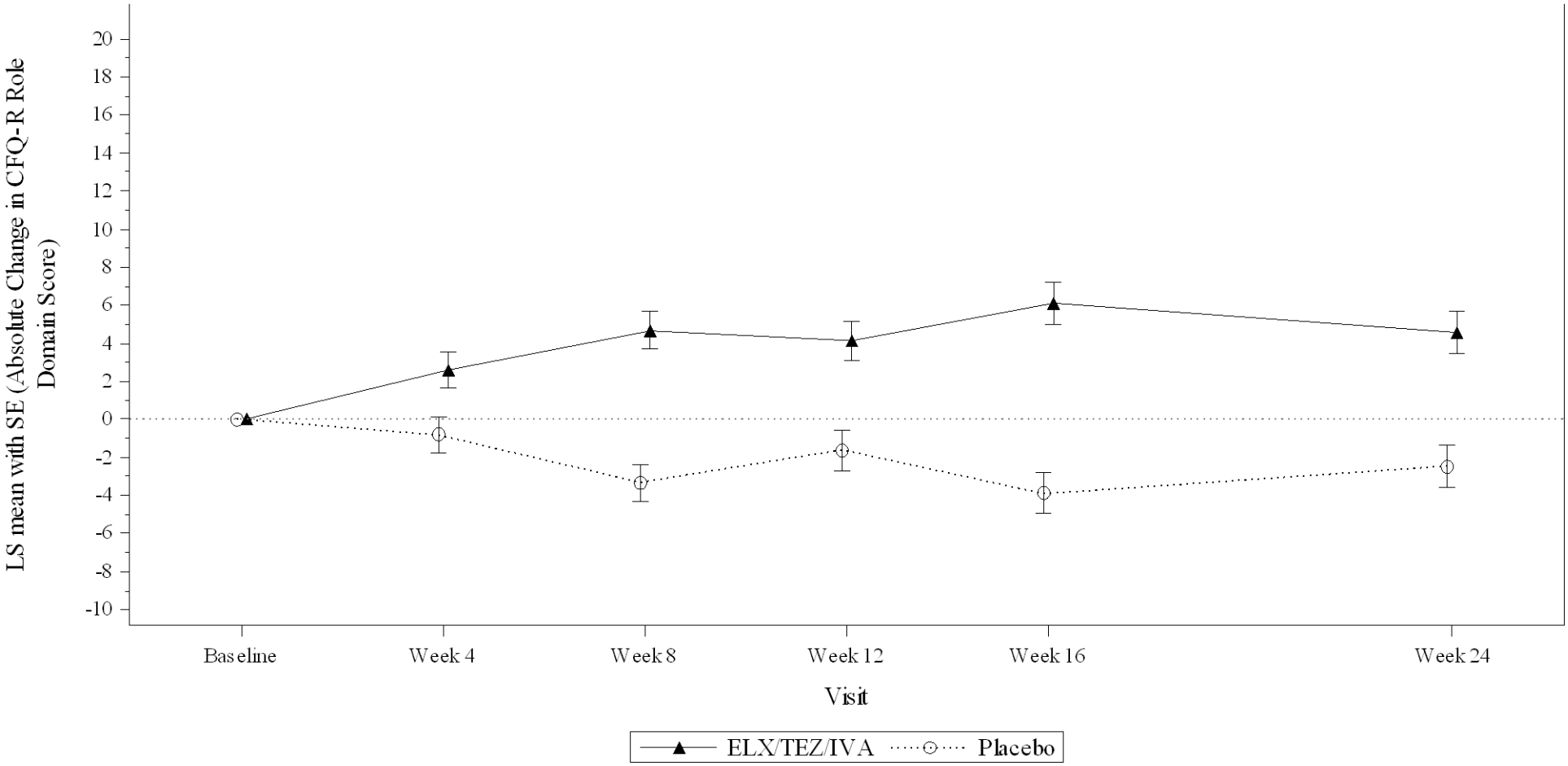
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical



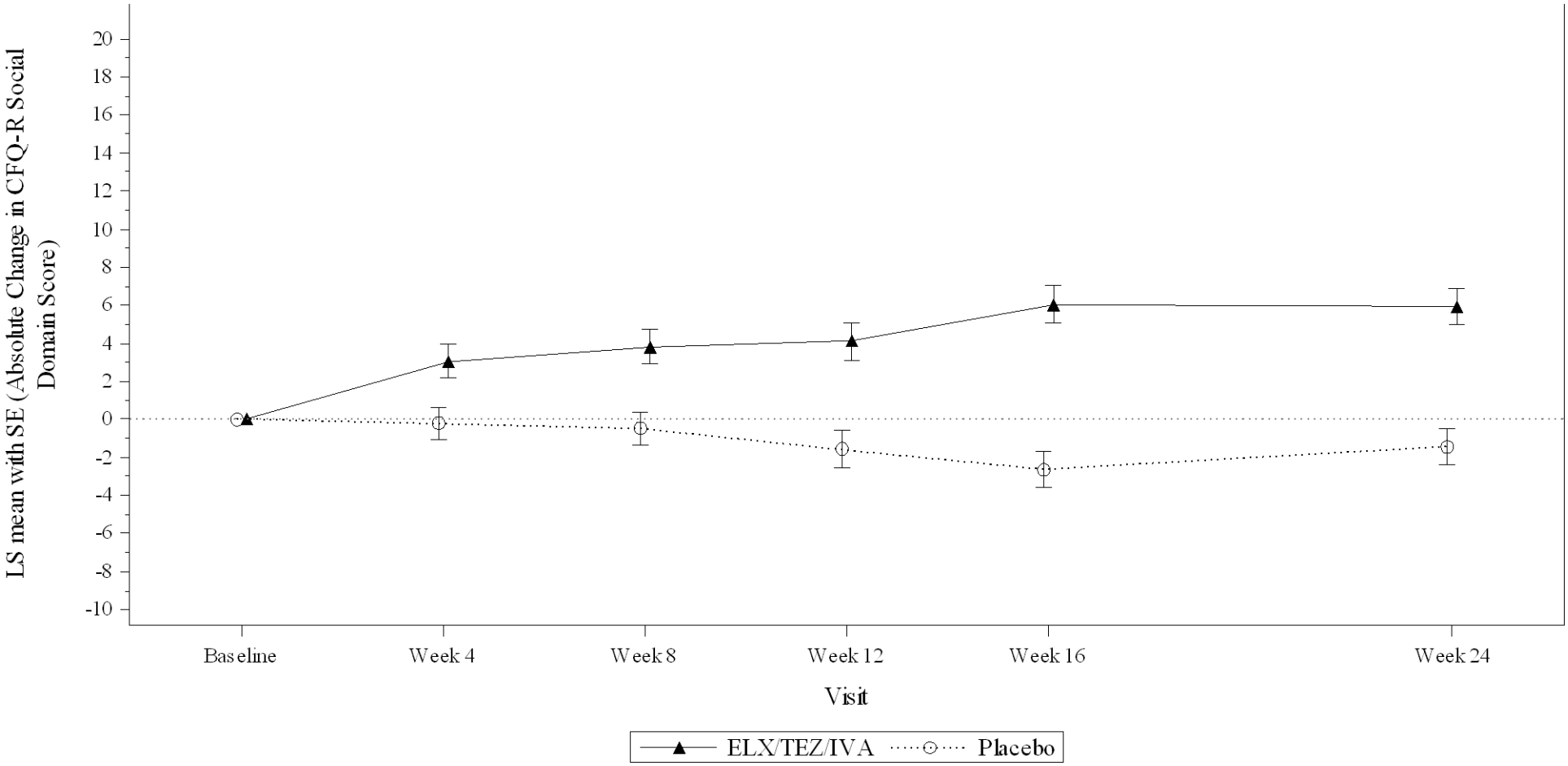
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role



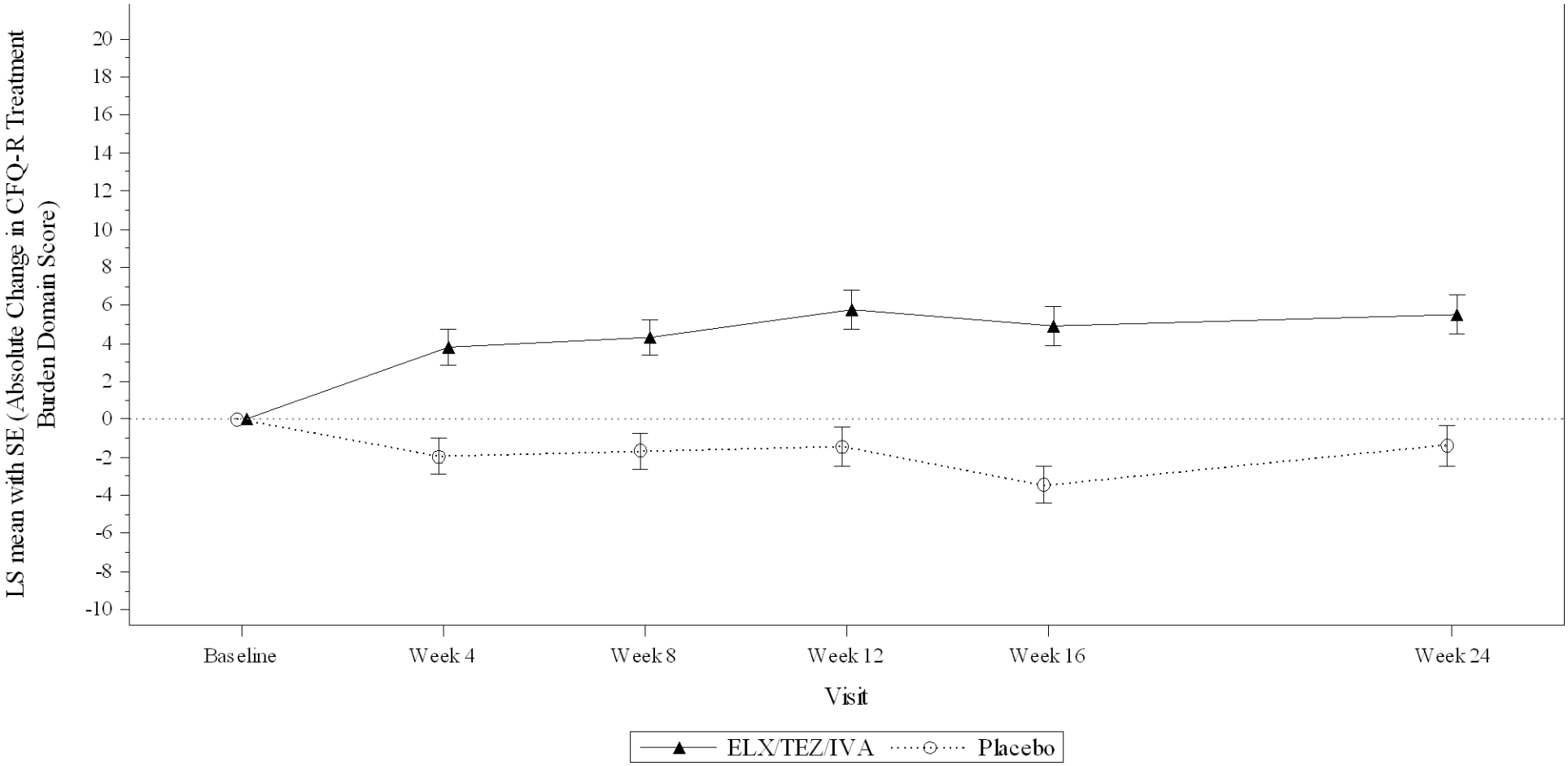
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social



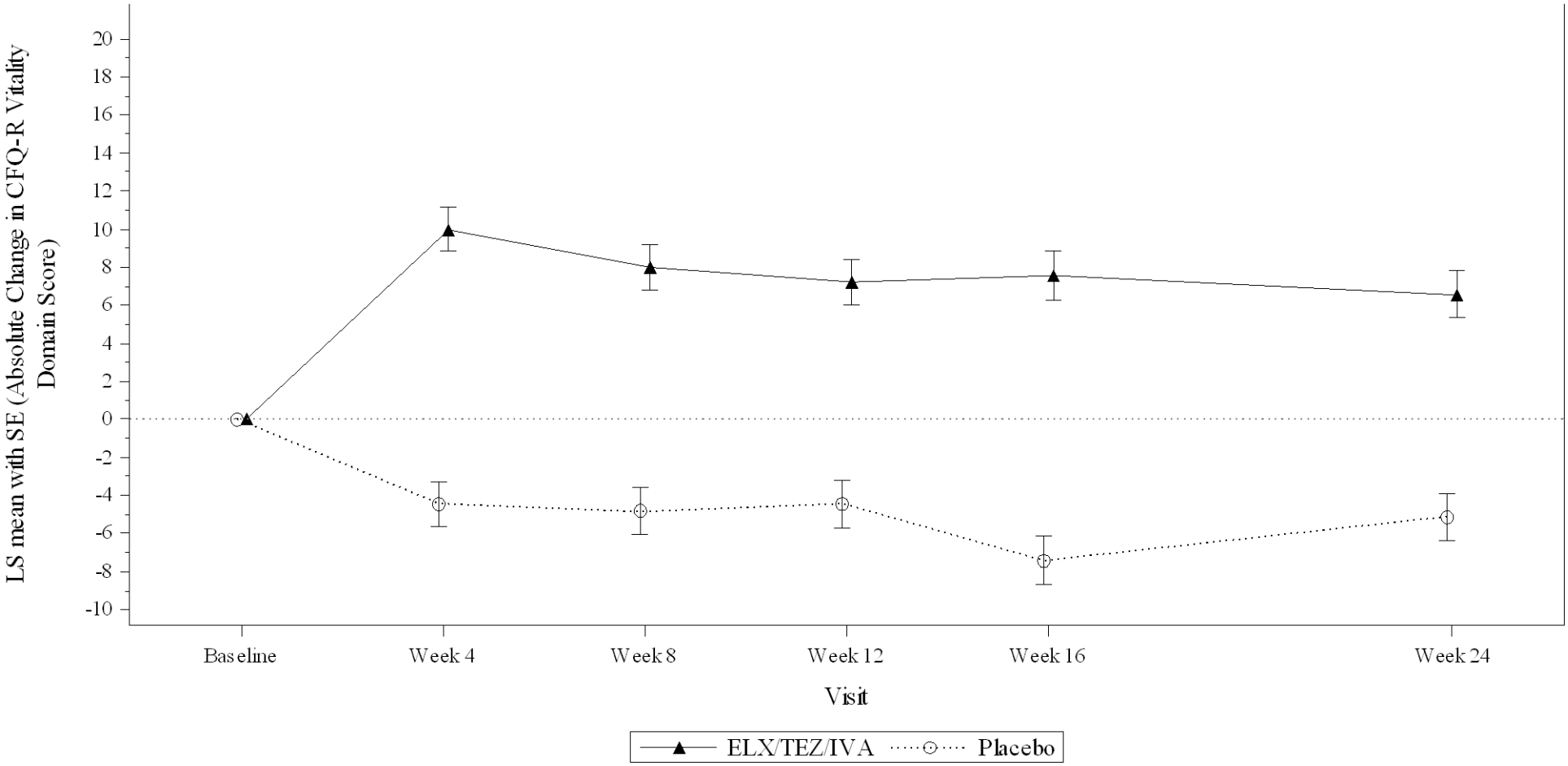
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden



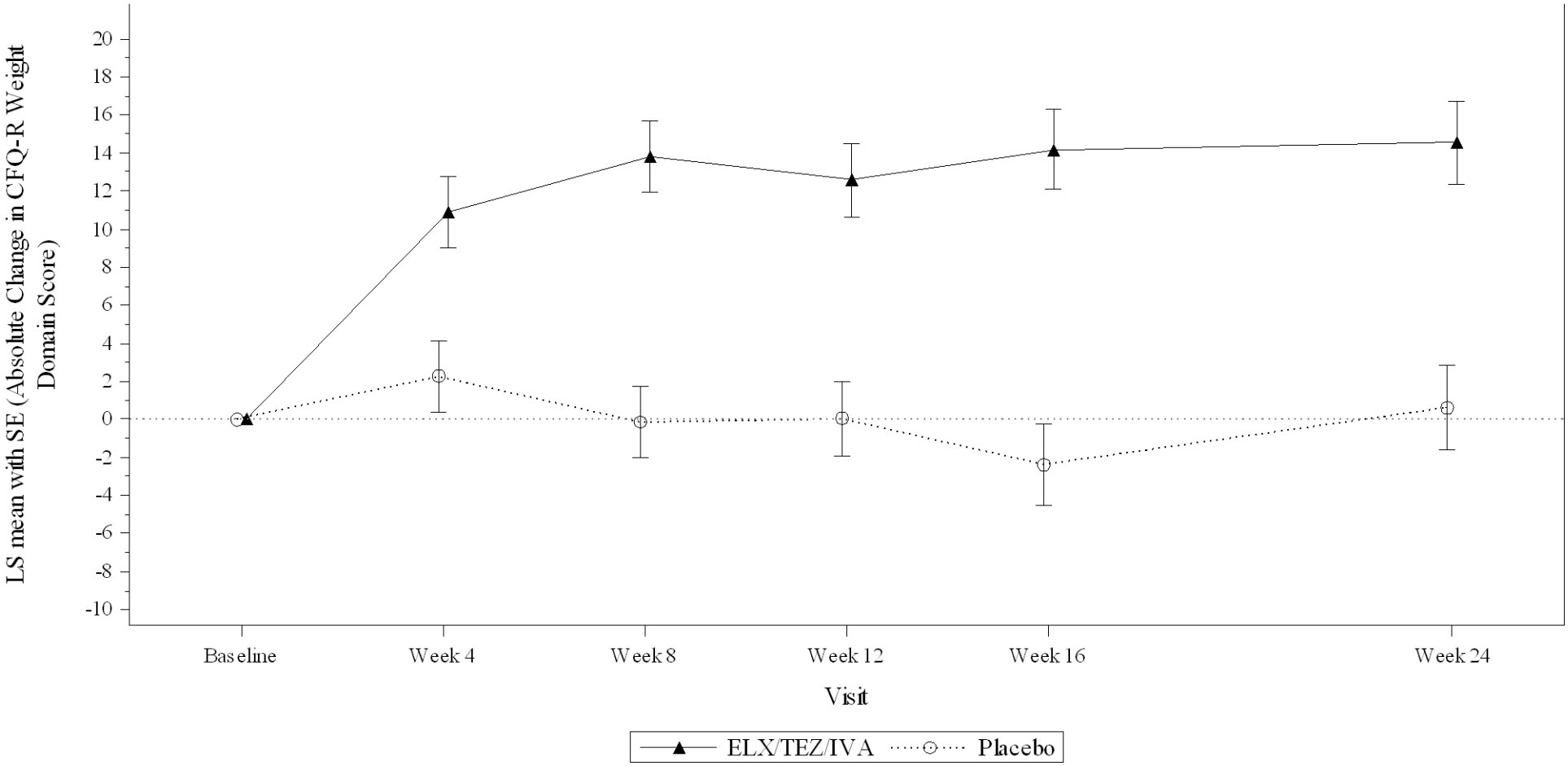
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality



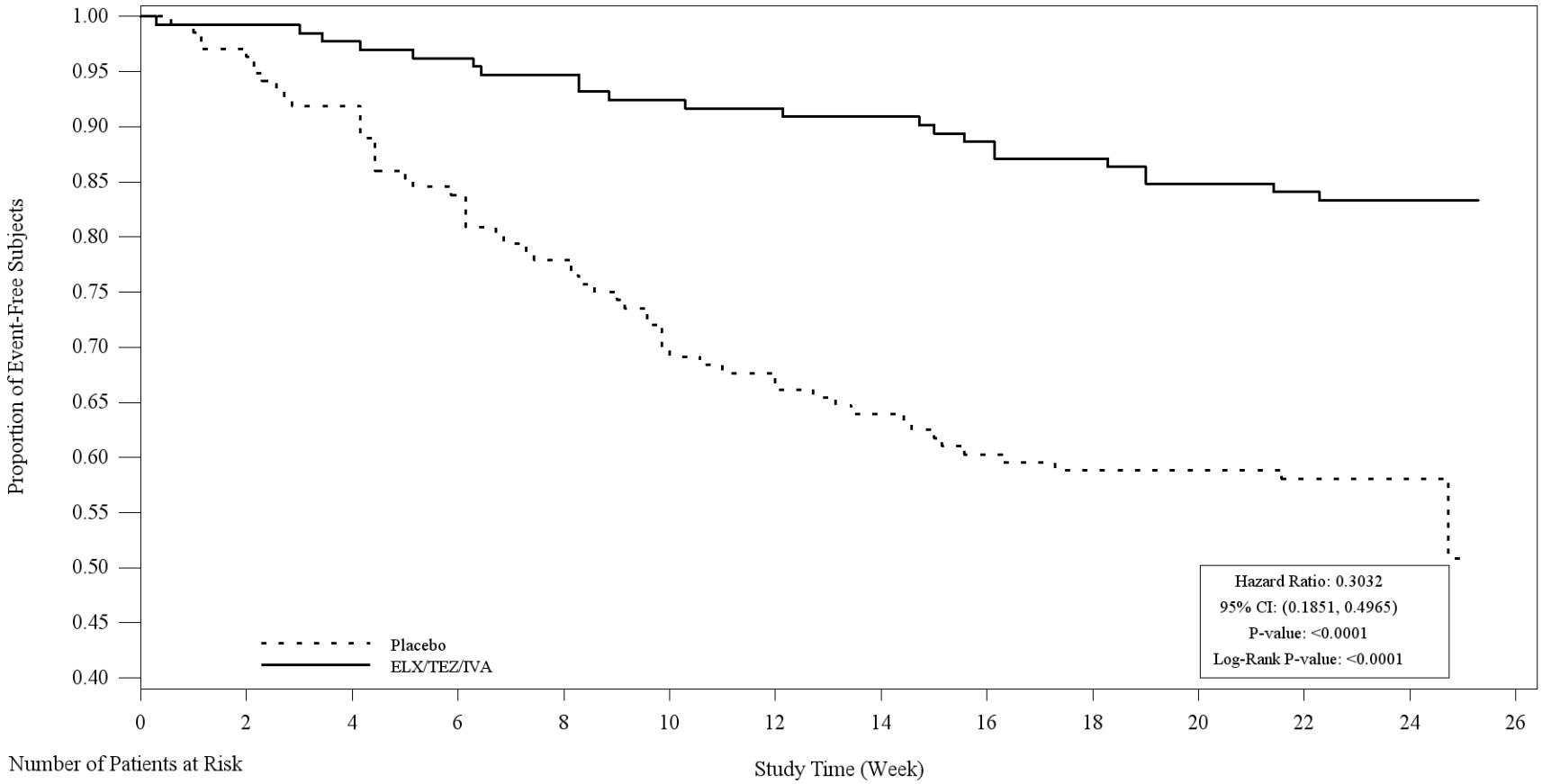
-Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in the Treatment Period.
-LS mean estimates are from MMRM model with treatment, visit, and treatment*visit as fixed effects and baseline $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

Figure 2.1.10.2
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24
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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates.

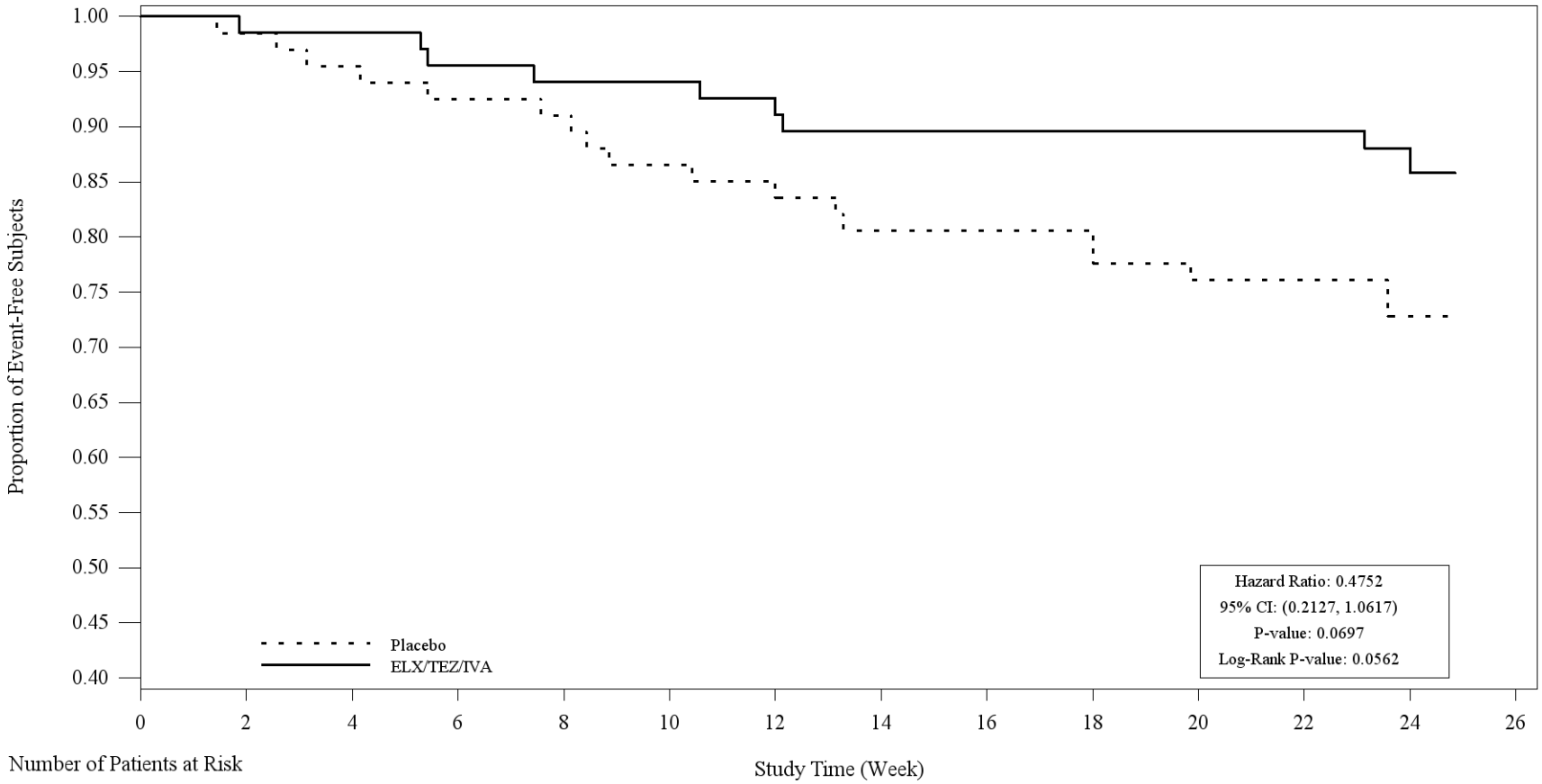
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	131	129	125	121	117	112	107
Placebo	131	125	106	90	82	80	78

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

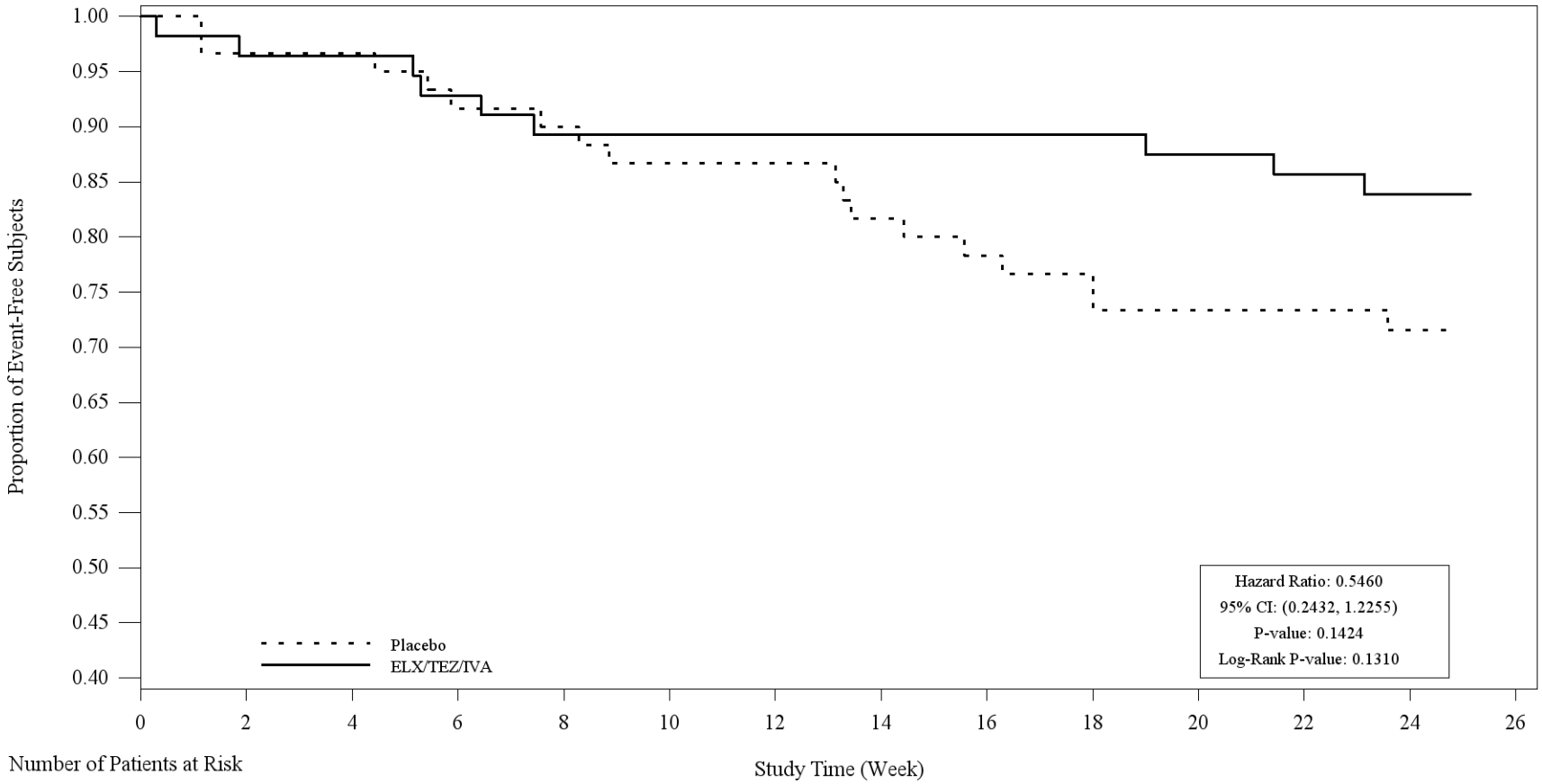
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	67	67	63	61	60	60	56
Placebo	66	64	61	56	54	51	47

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

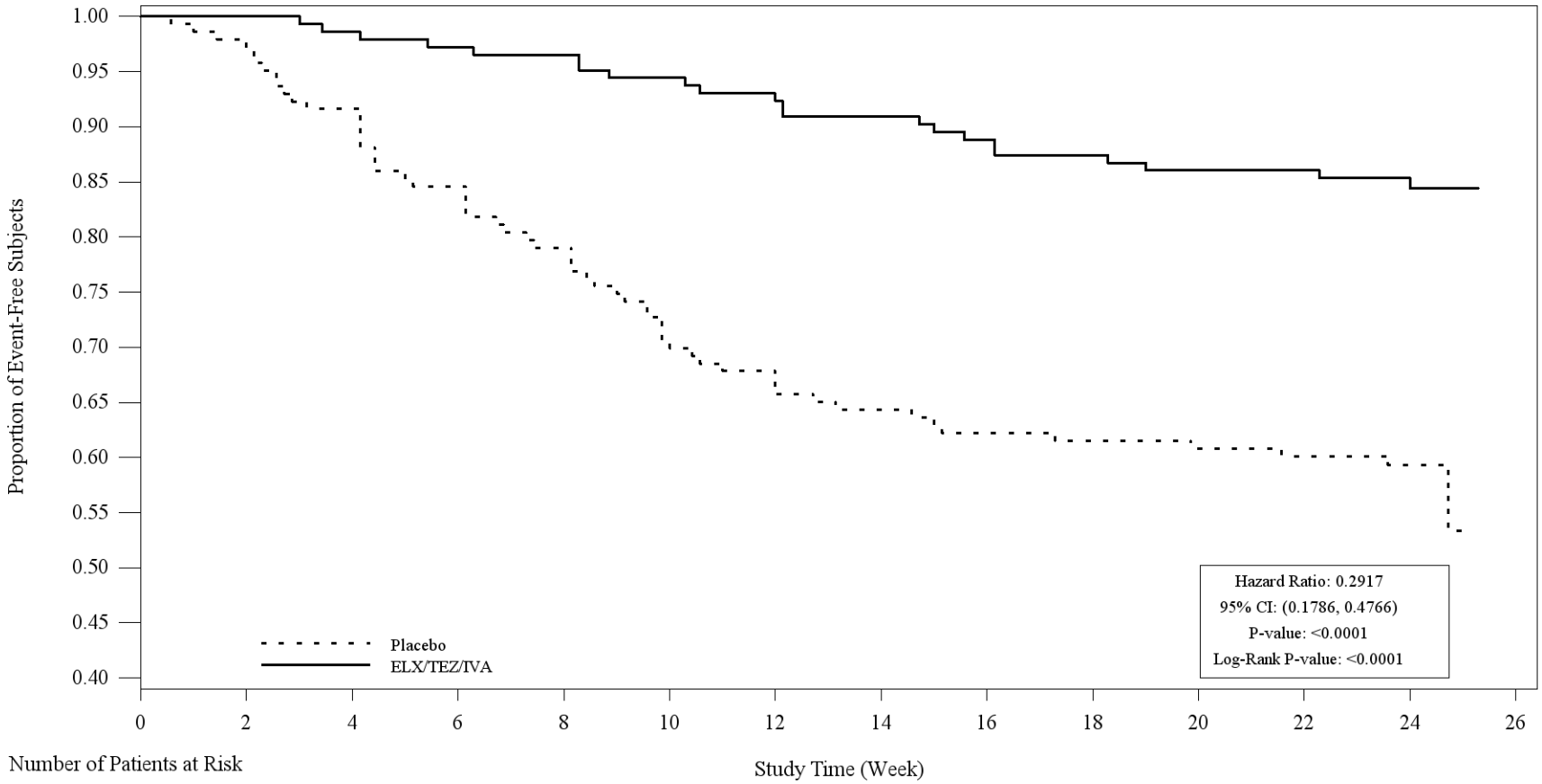
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	54	54	50	50	50	49	45
Placebo	58	58	54	52	47	44	42

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

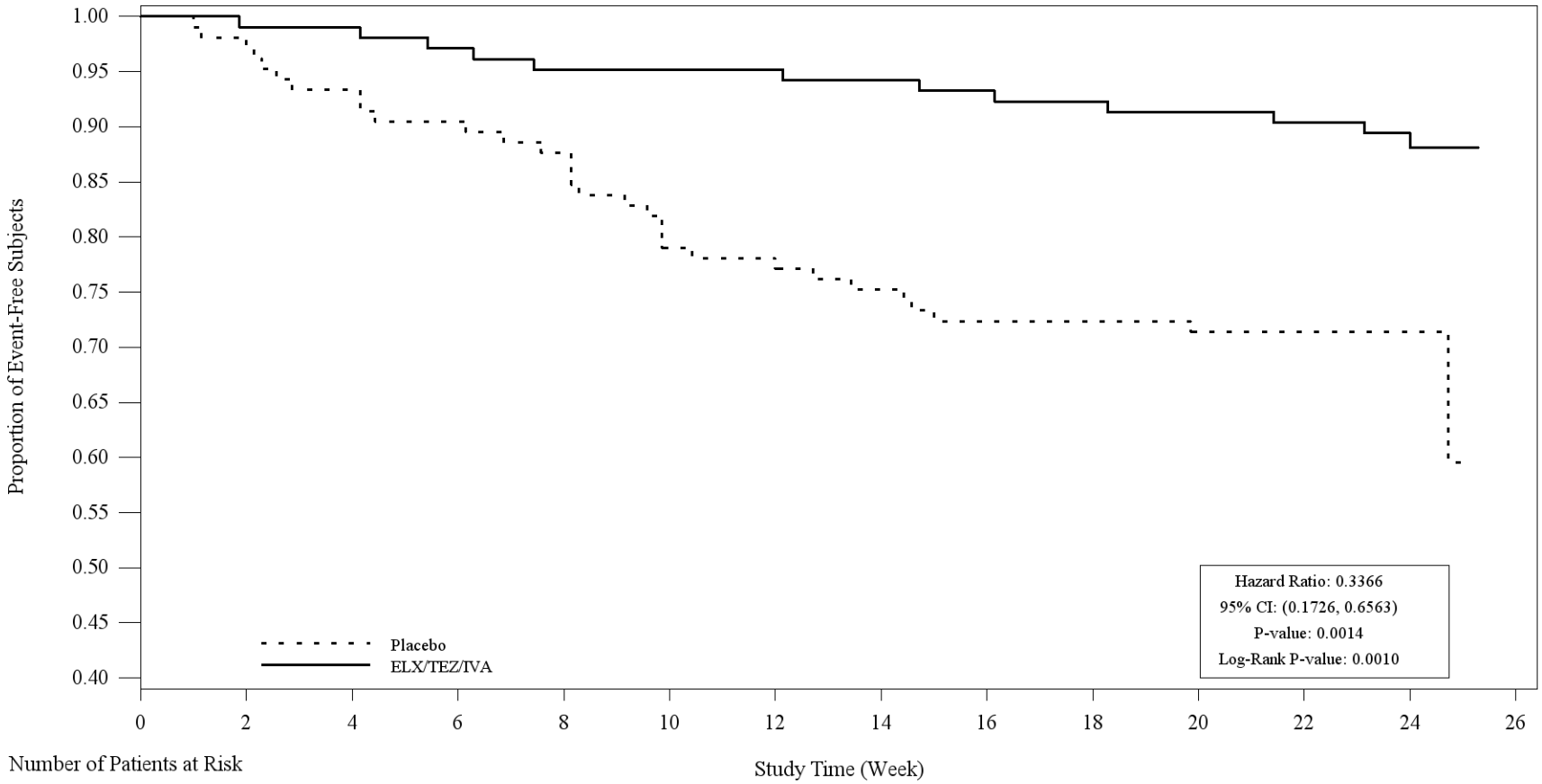
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	144	142	138	132	127	123	118
Placebo	139	131	113	94	89	87	83

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

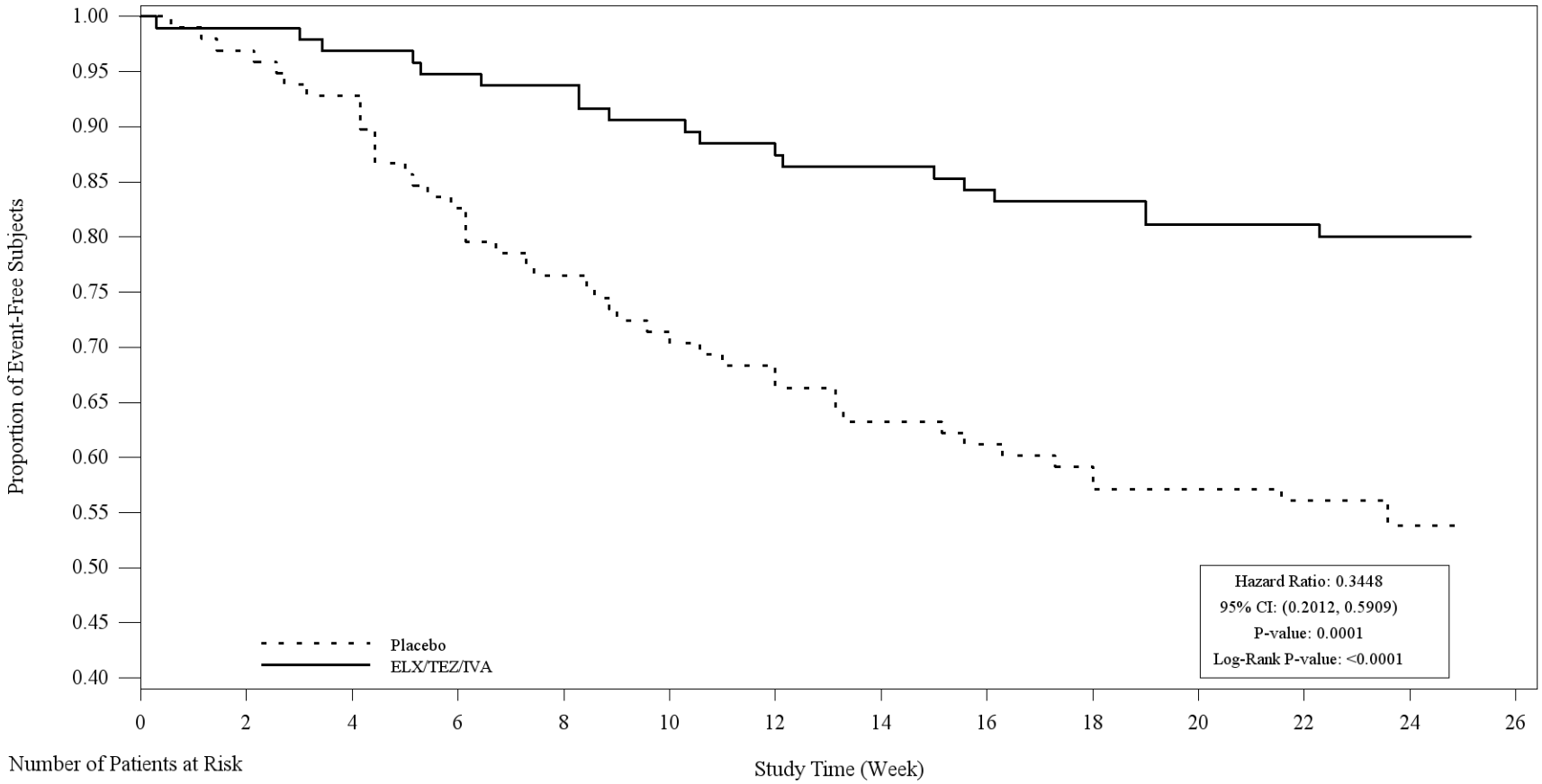
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	103	103	99	99	97	95	91
Placebo	102	98	92	81	76	75	72

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

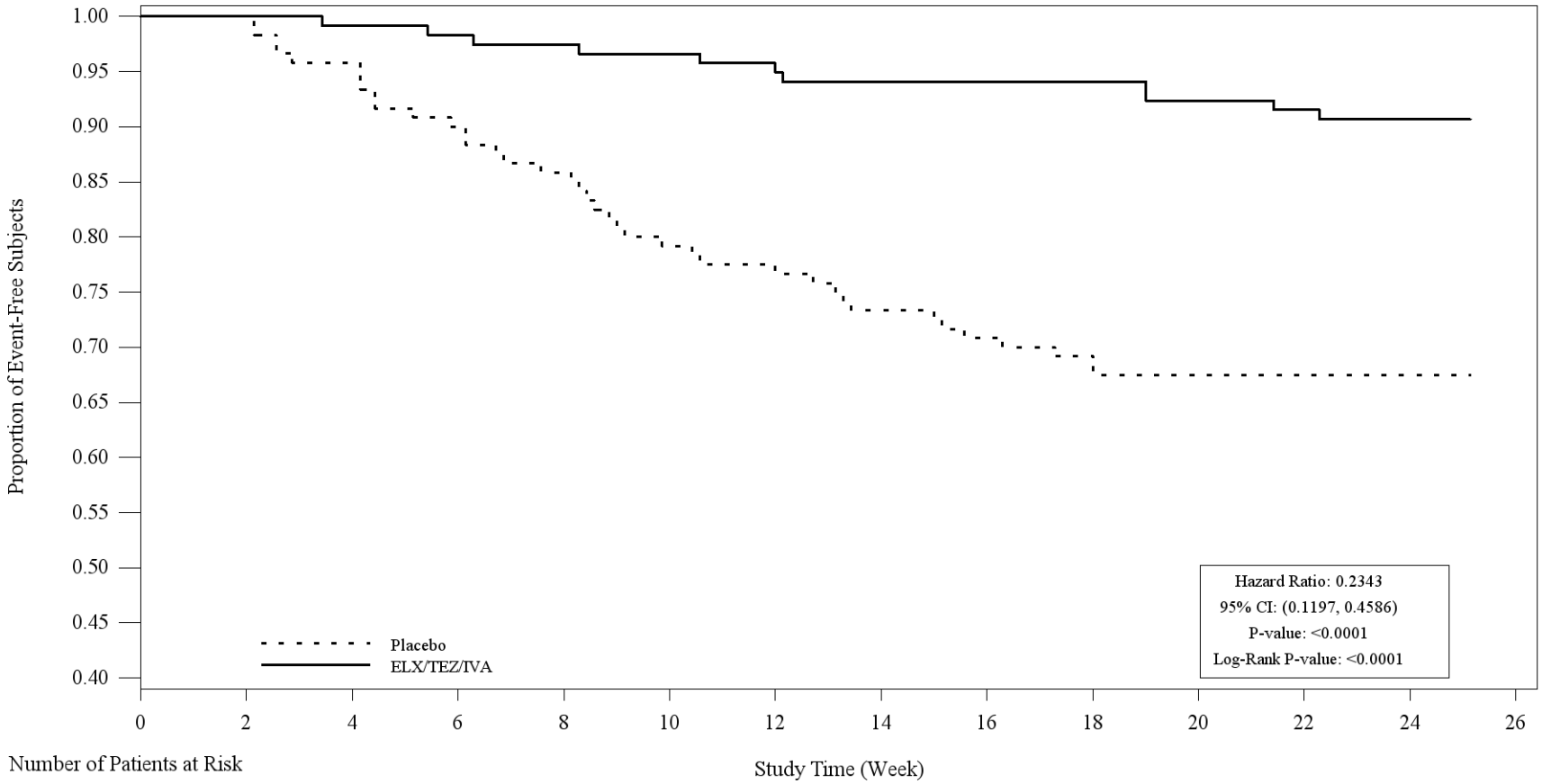
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	95	93	89	83	80	77	72
Placebo	95	91	75	65	60	56	53

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

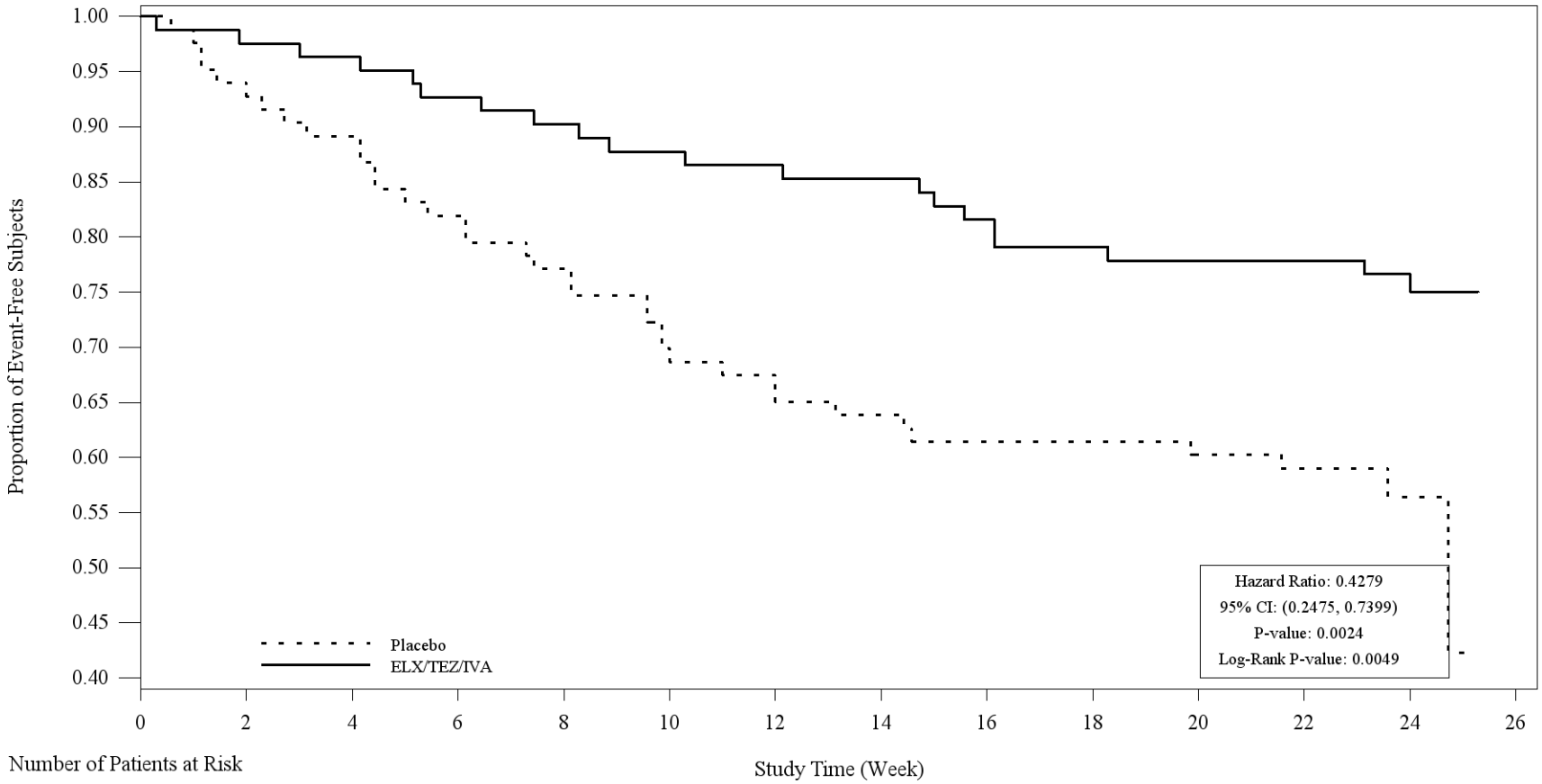
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	118	117	115	112	111	109	102
Placebo	120	115	103	92	85	81	77

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

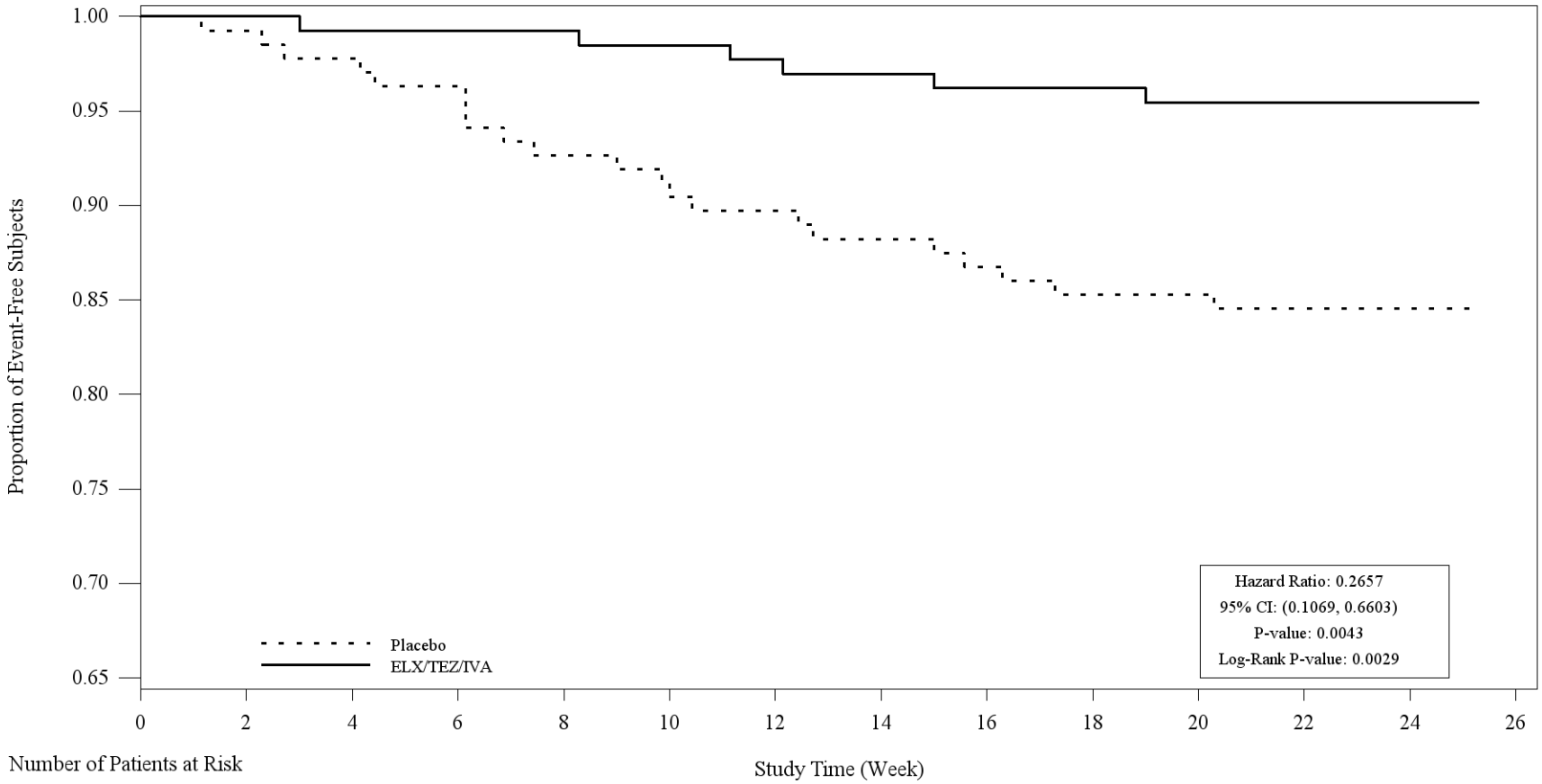
Figure 2.2.7.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	80	79	73	70	66	63	61
Placebo	77	74	64	54	51	50	48

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

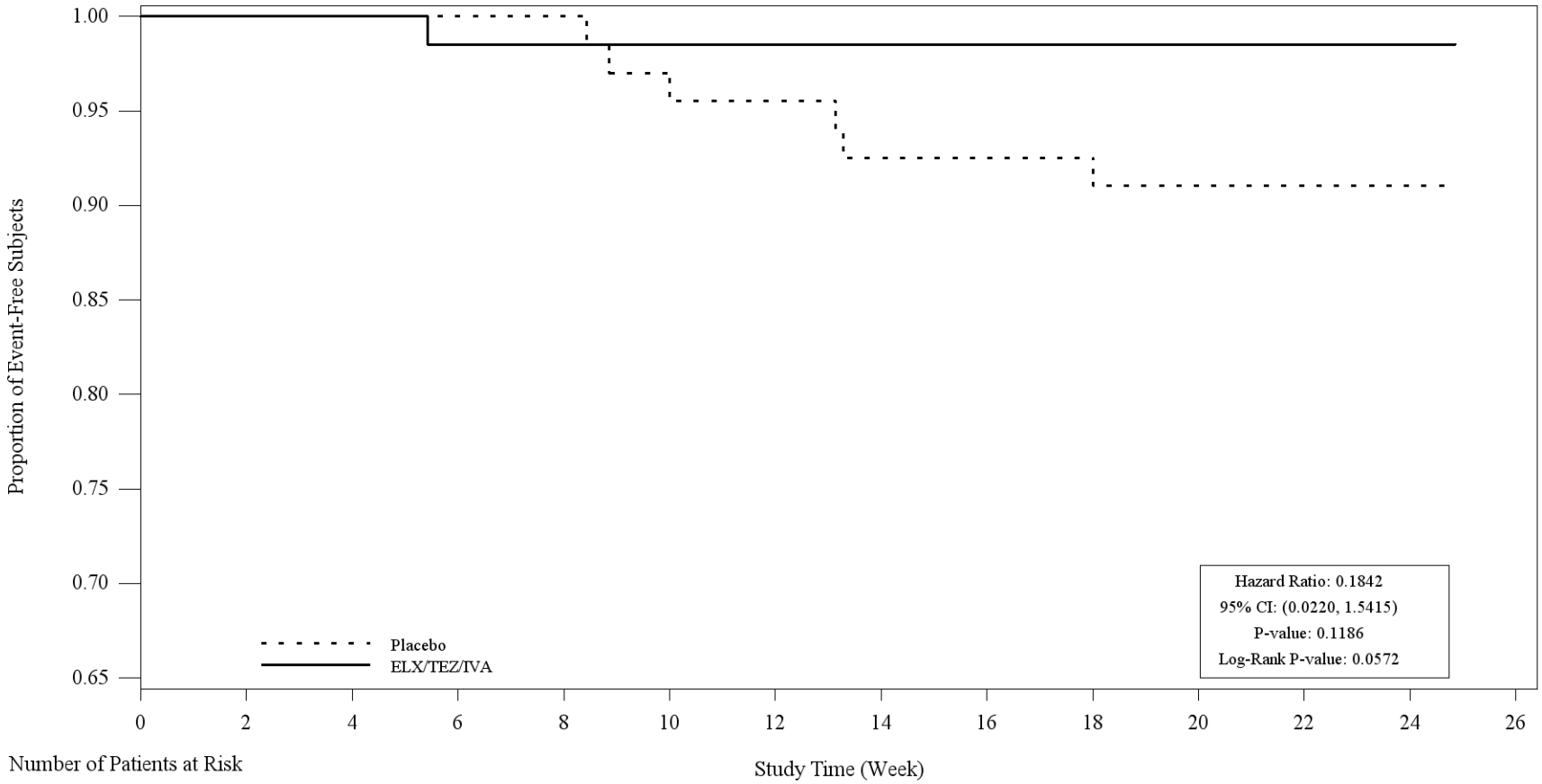
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	132	131	131	129	127	126	123
Placebo	135	133	126	122	118	116	114

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

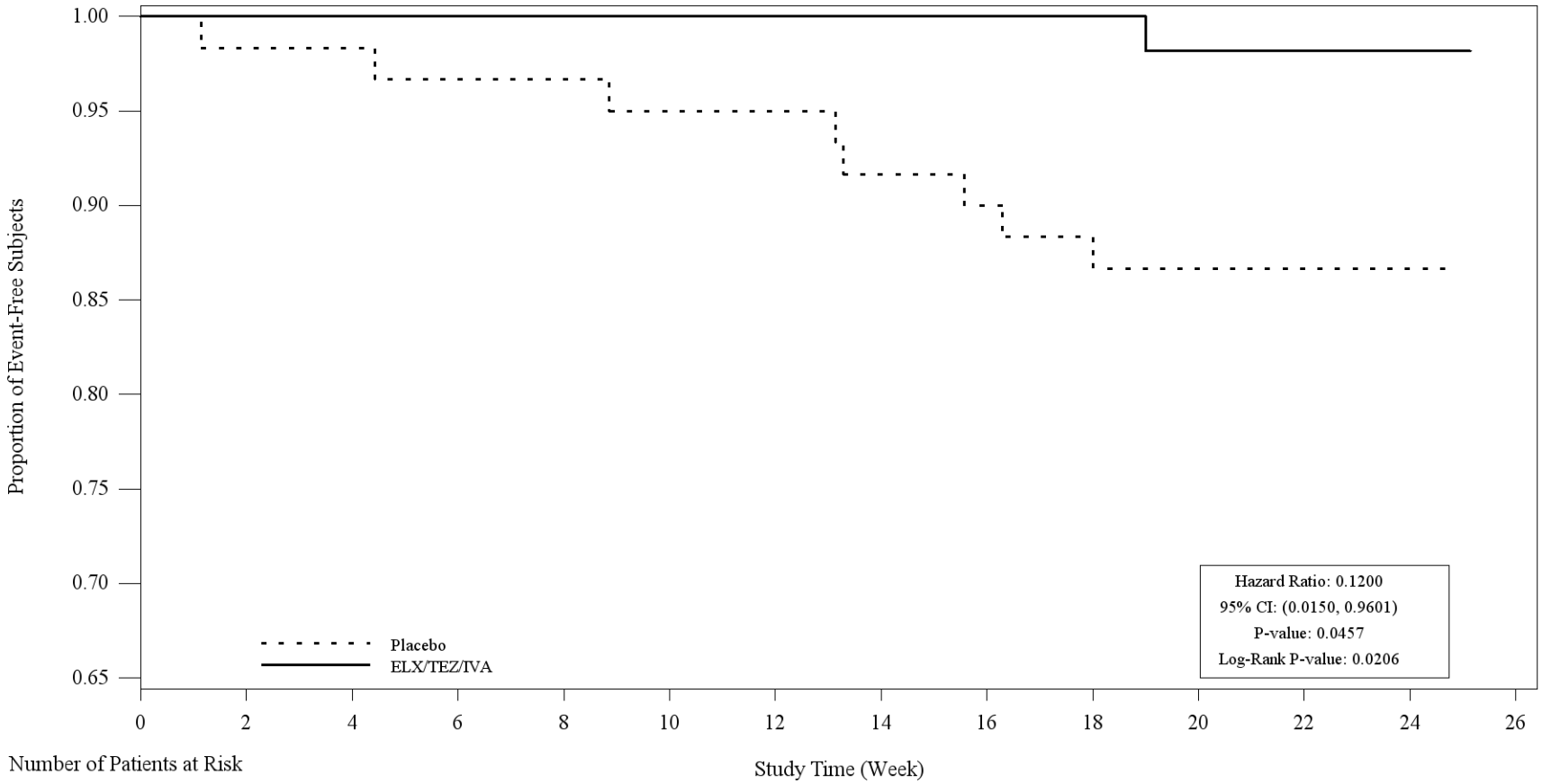
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	68	68	65	65	65	65	62
Placebo	67	67	67	64	62	61	56

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

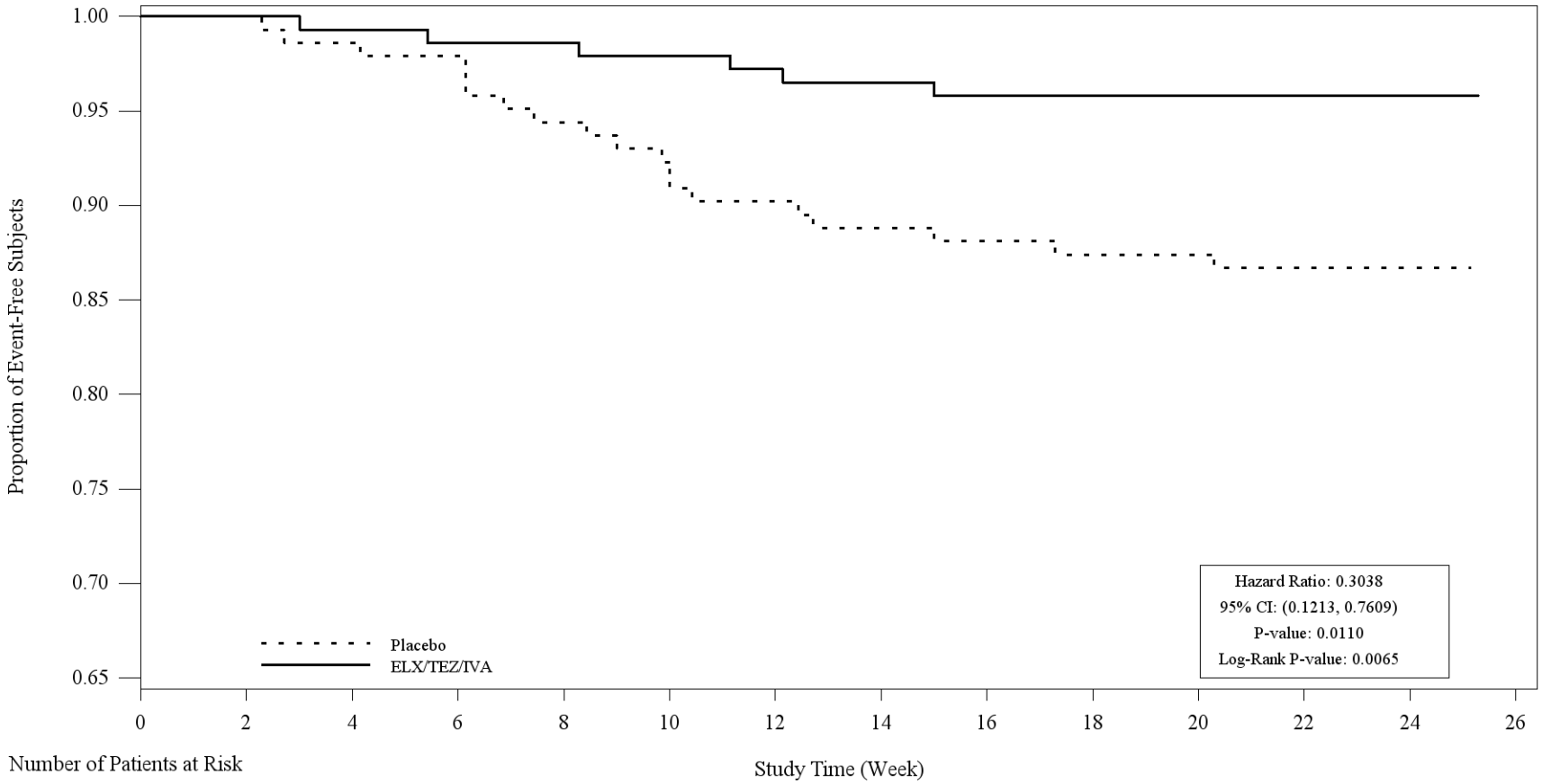
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	56	56	55	55	55	54	52
Placebo	59	59	58	57	54	52	49

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

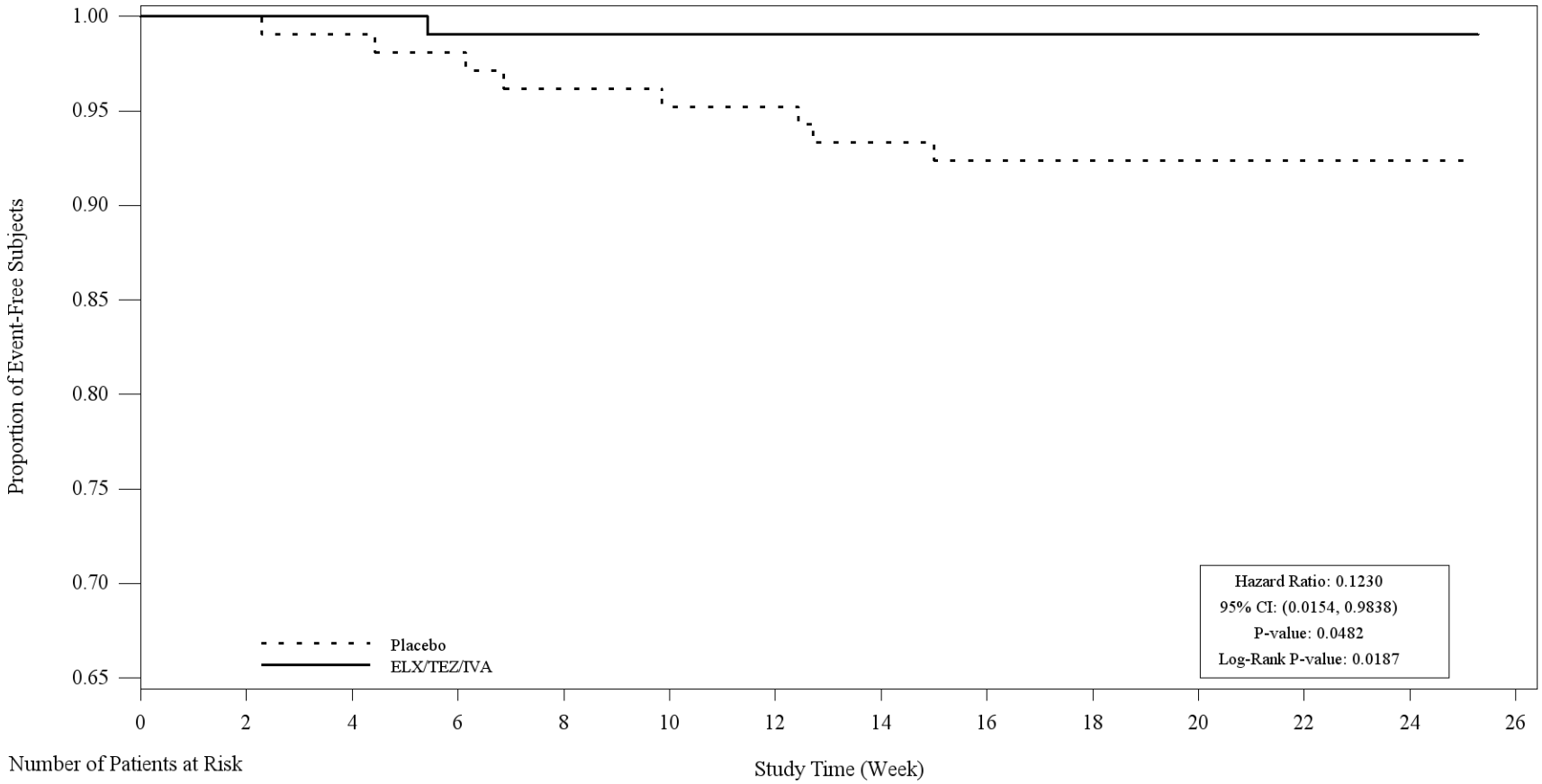
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	144	143	141	139	137	137	133
Placebo	143	141	135	129	126	125	121

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

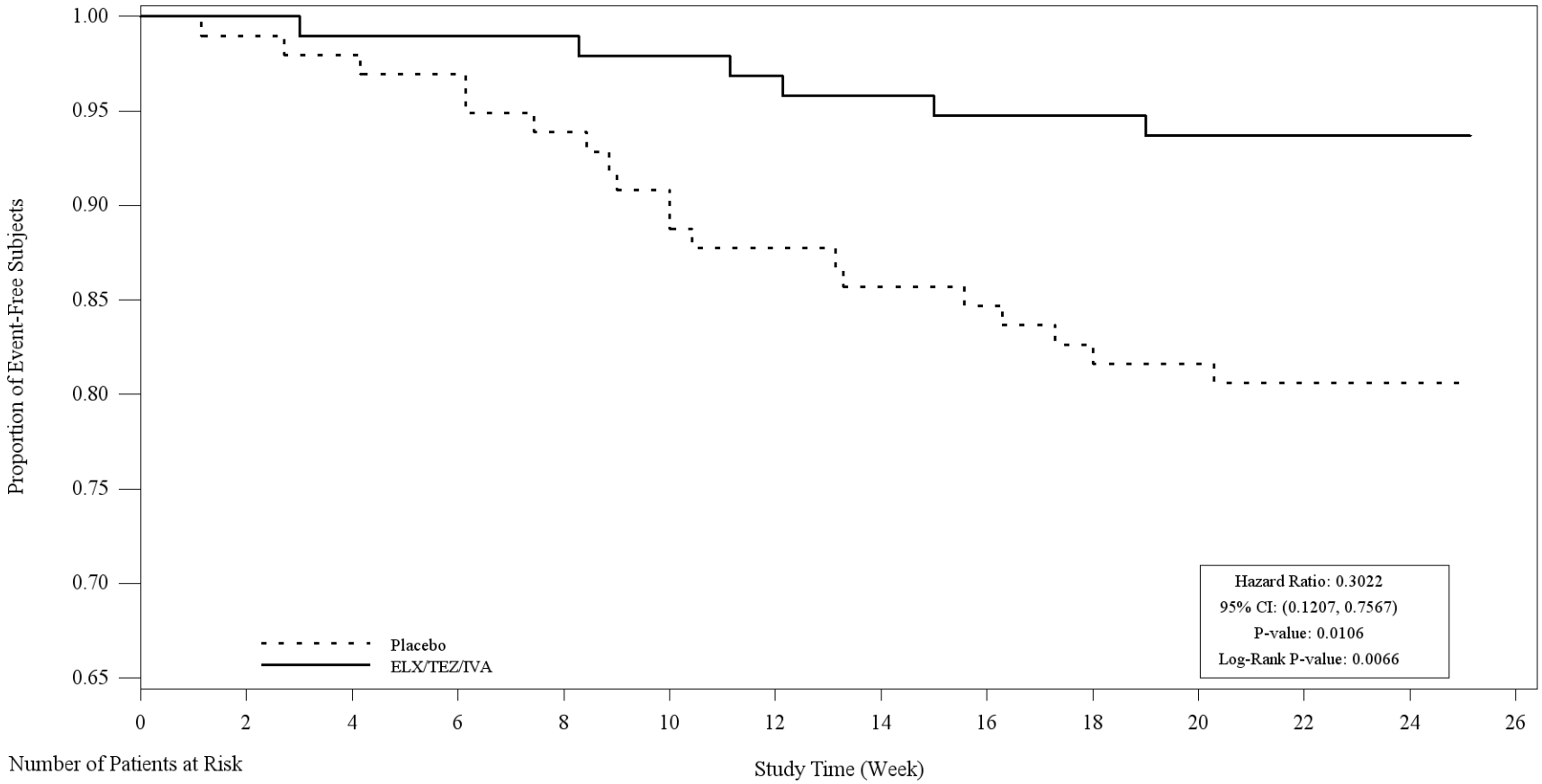
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	104	104	102	102	102	102	100
Placebo	105	104	101	100	97	97	94

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

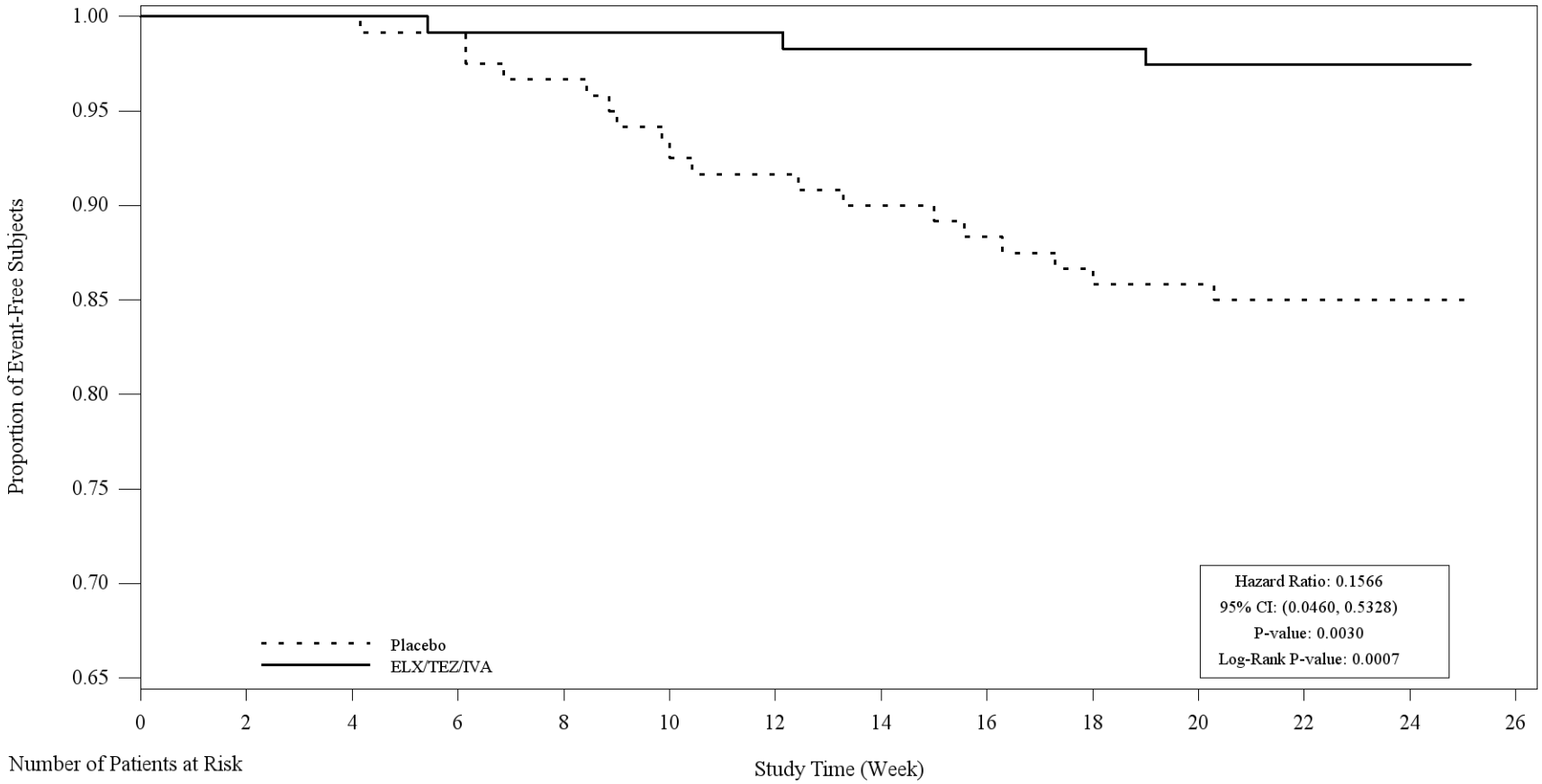
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	96	95	94	92	90	89	85
Placebo	97	96	92	86	83	80	76

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

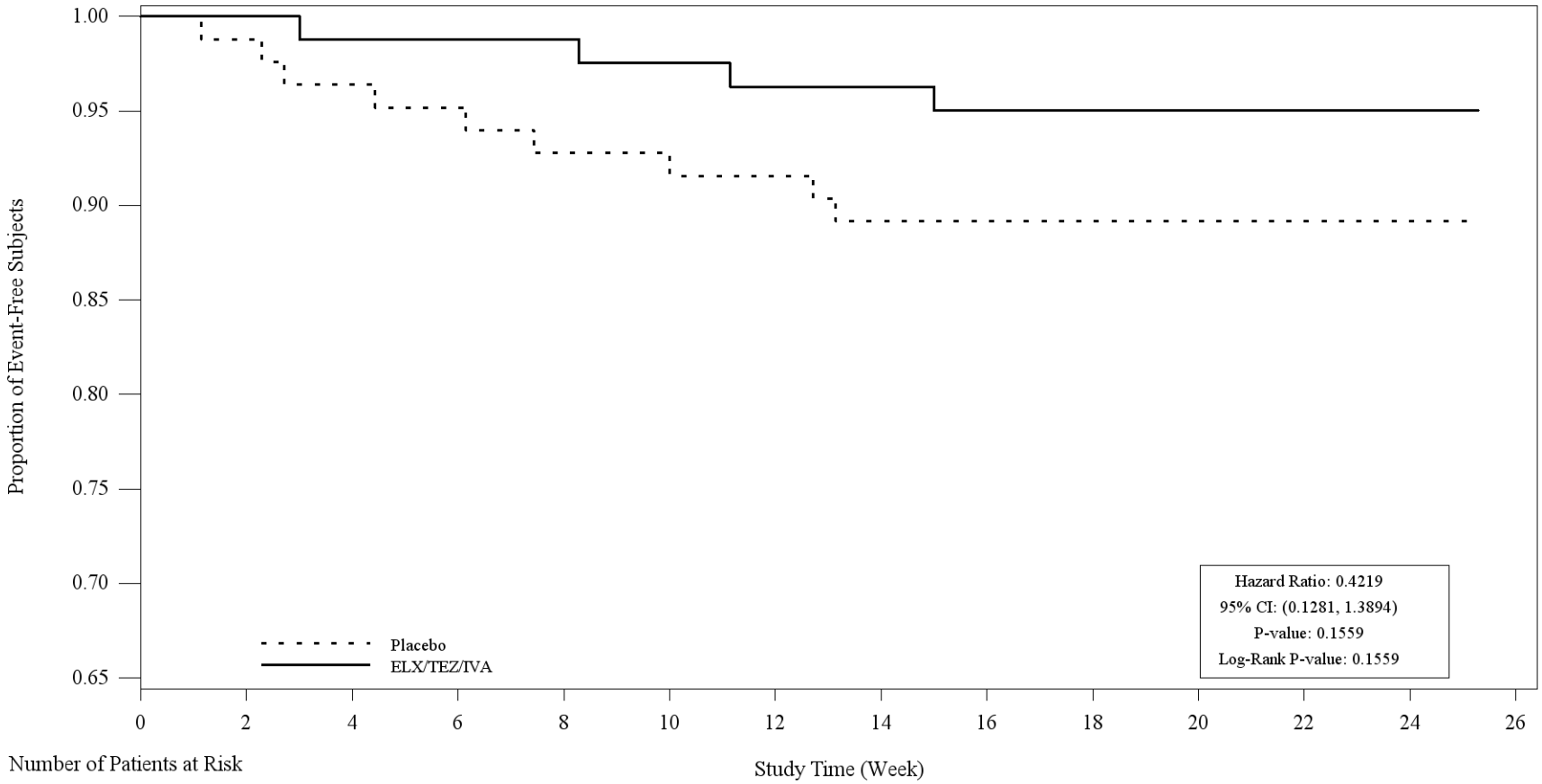
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	118	118	117	117	116	115	110
Placebo	120	120	116	110	106	103	97

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

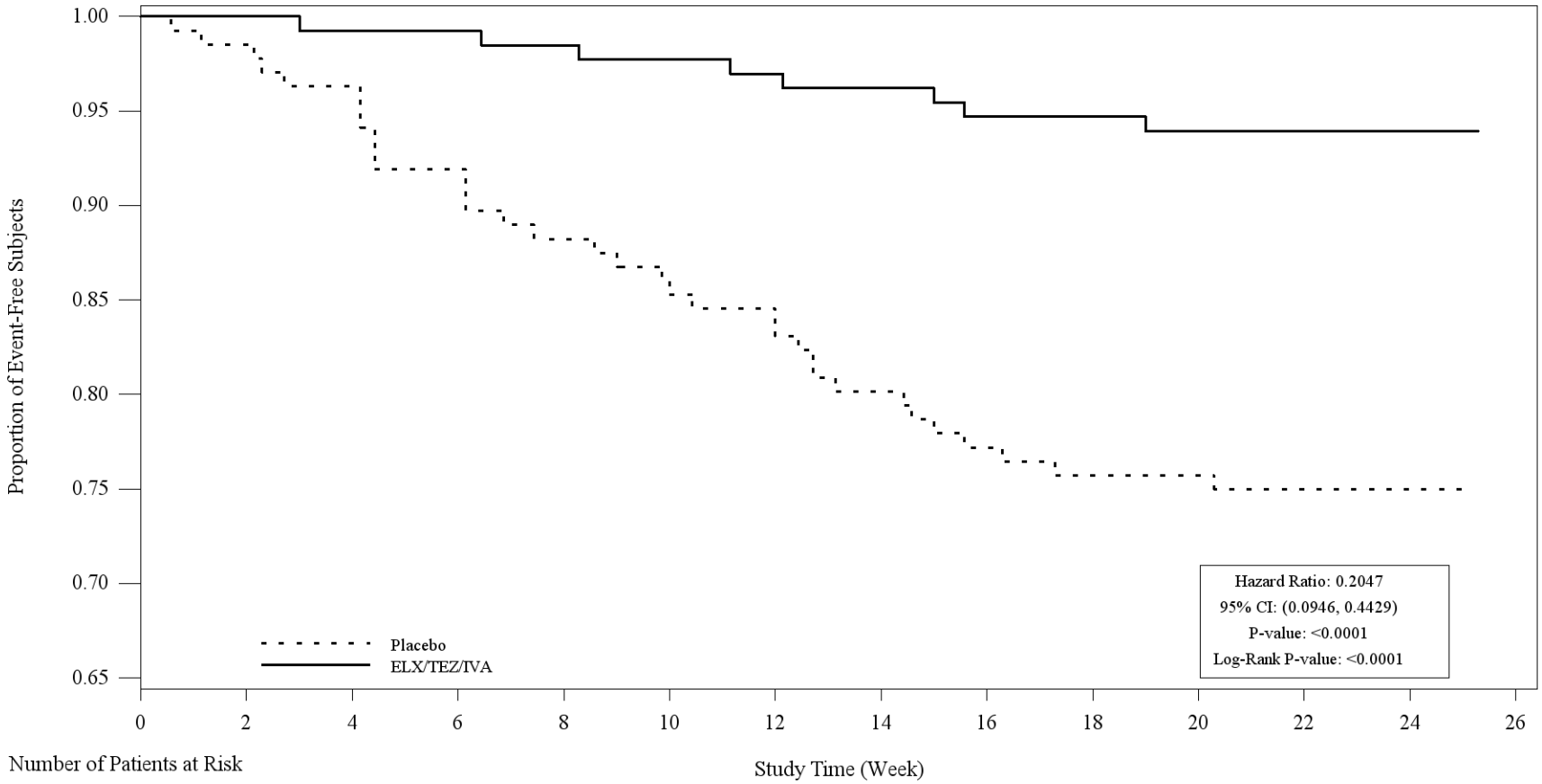
Figure 2.2.8.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	82	81	79	77	76	76	75
Placebo	82	80	77	76	74	74	73

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

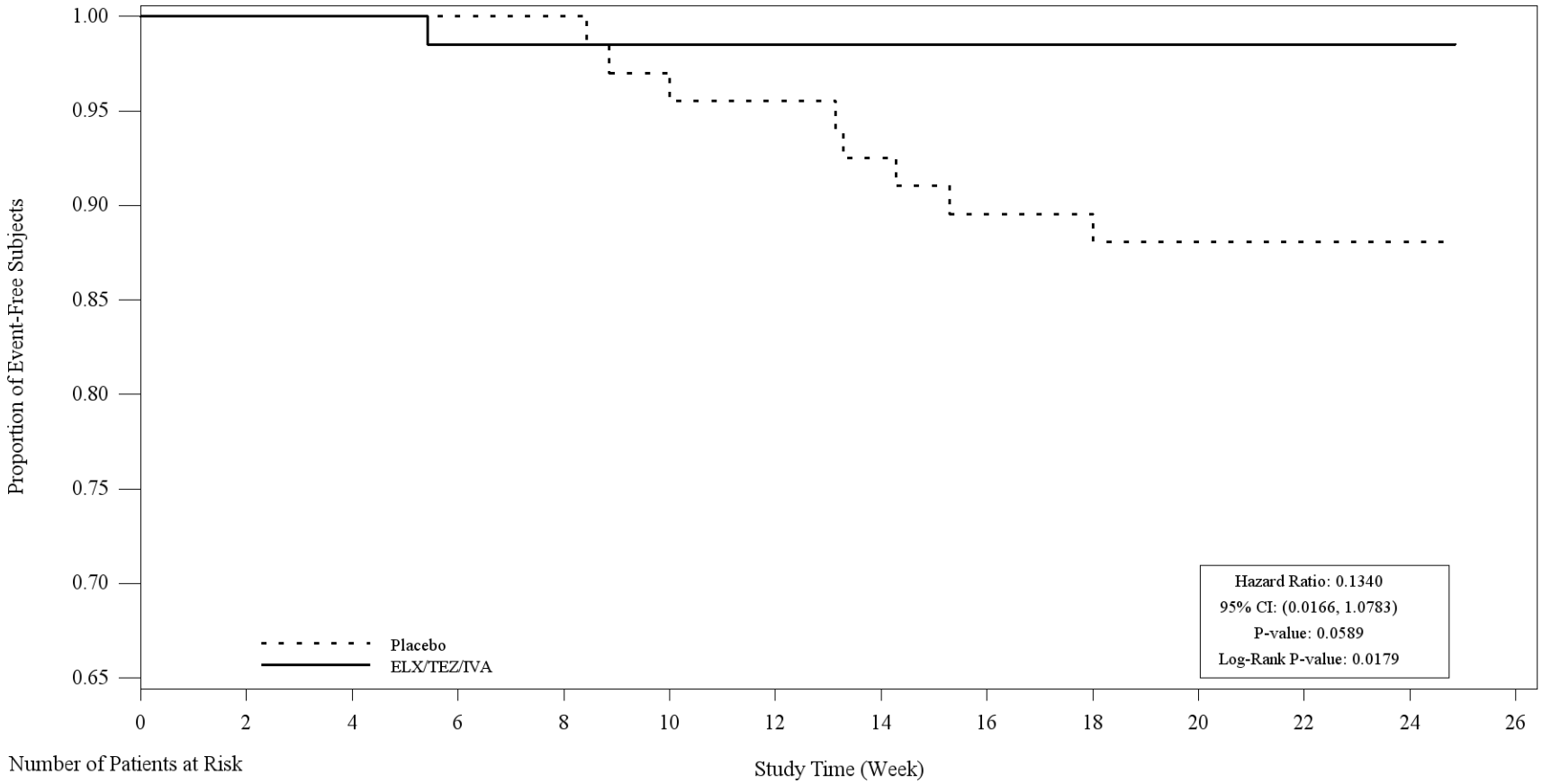
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	132	131	130	128	125	124	121
Placebo	134	131	120	113	105	103	101

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

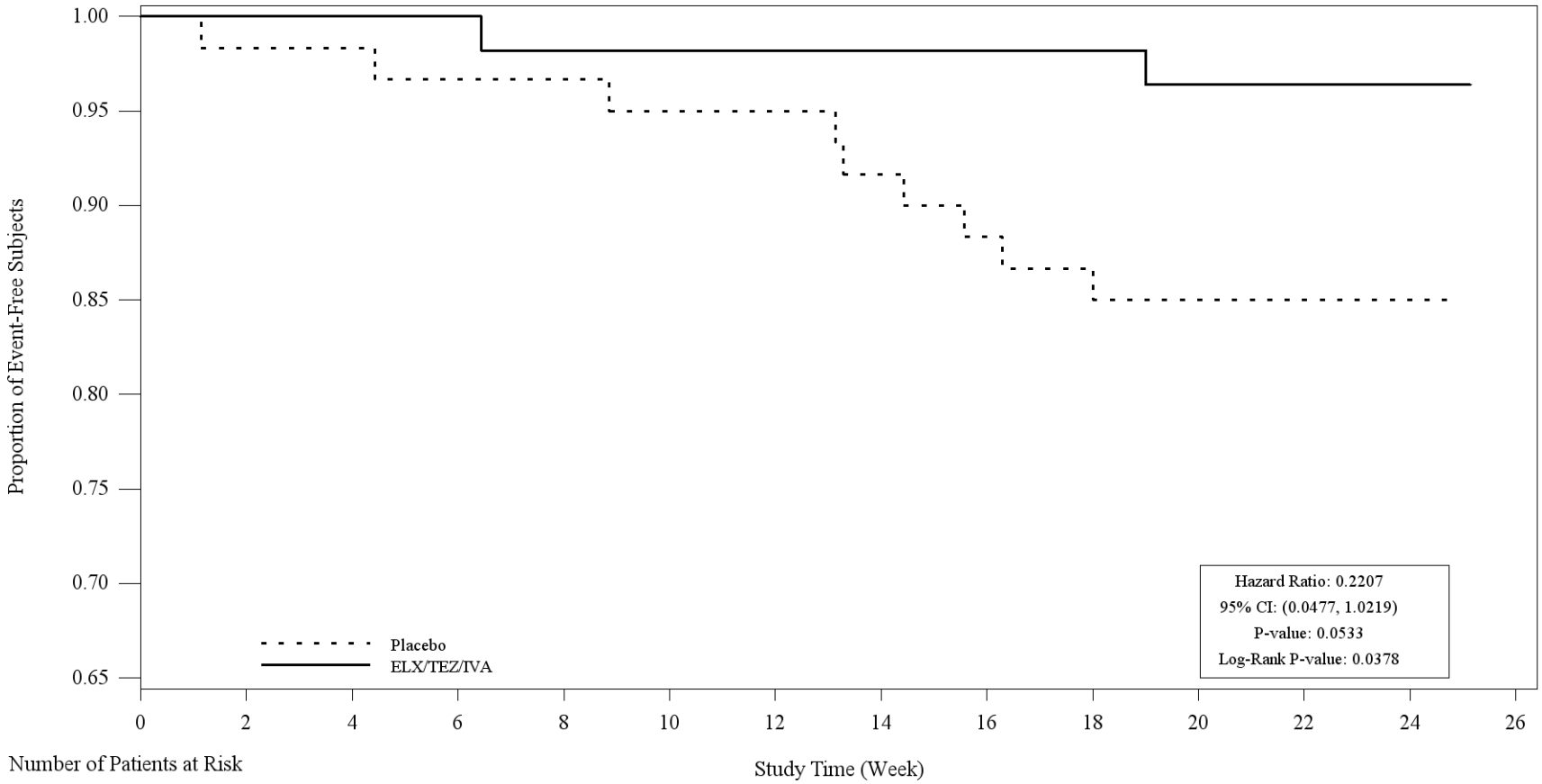
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	68	68	65	65	65	65	62
Placebo	67	67	67	64	60	59	54

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

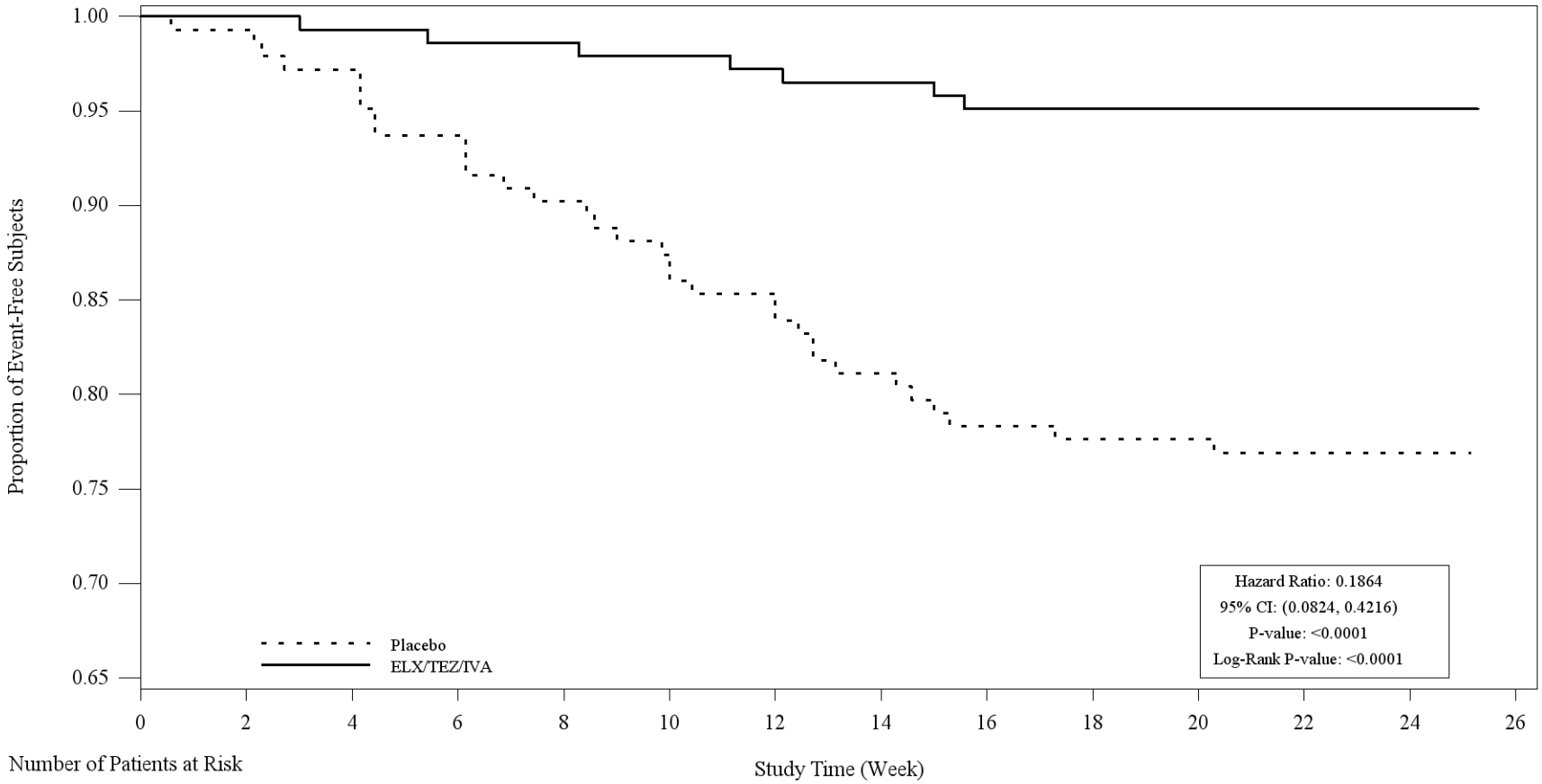
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening < 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	56	56	54	54	54	53	51
Placebo	59	59	58	57	53	51	48

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

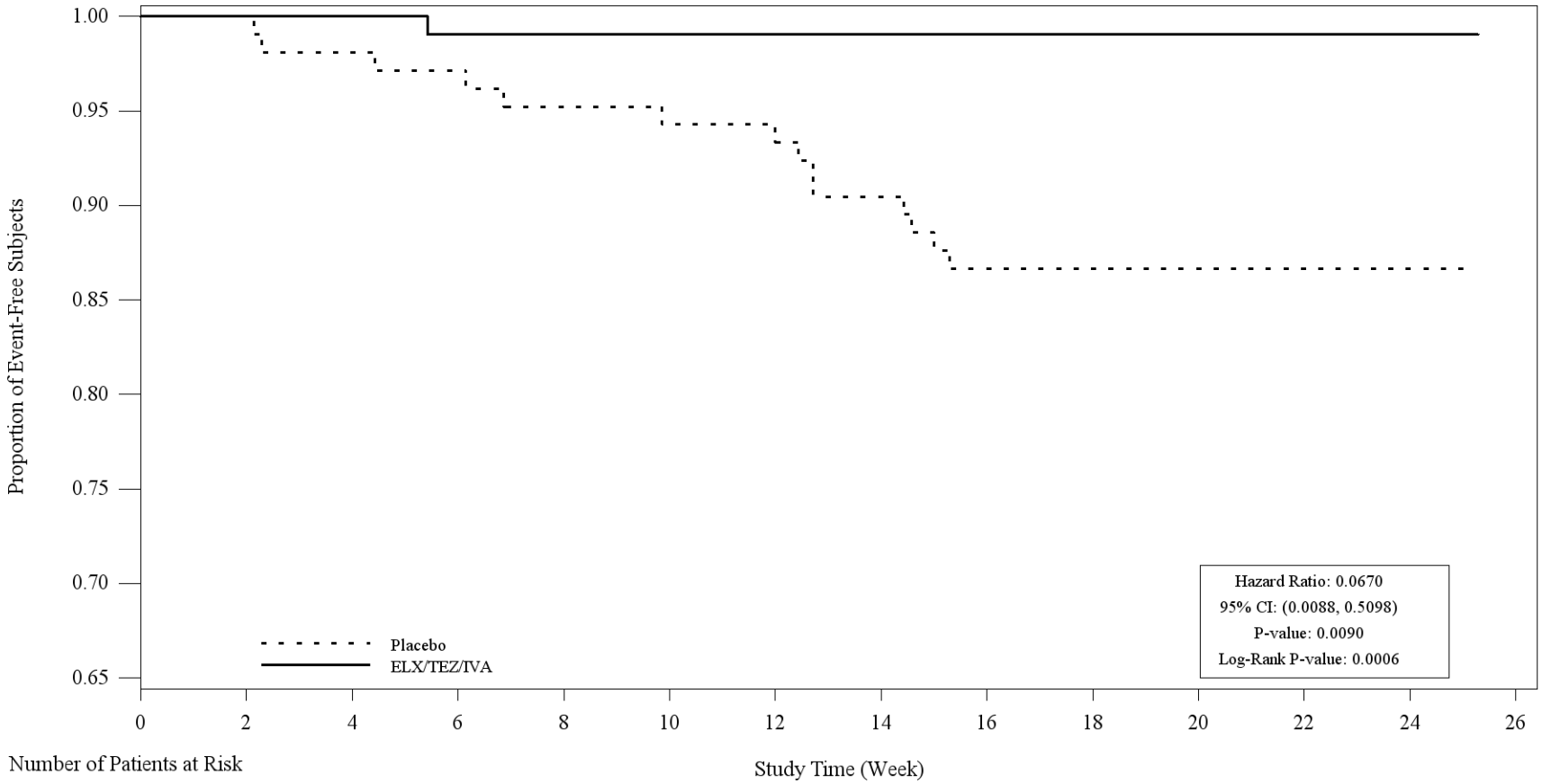
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Age at Screening ≥ 18 years



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	144	143	141	139	136	136	132
Placebo	142	139	129	120	112	111	107

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Male

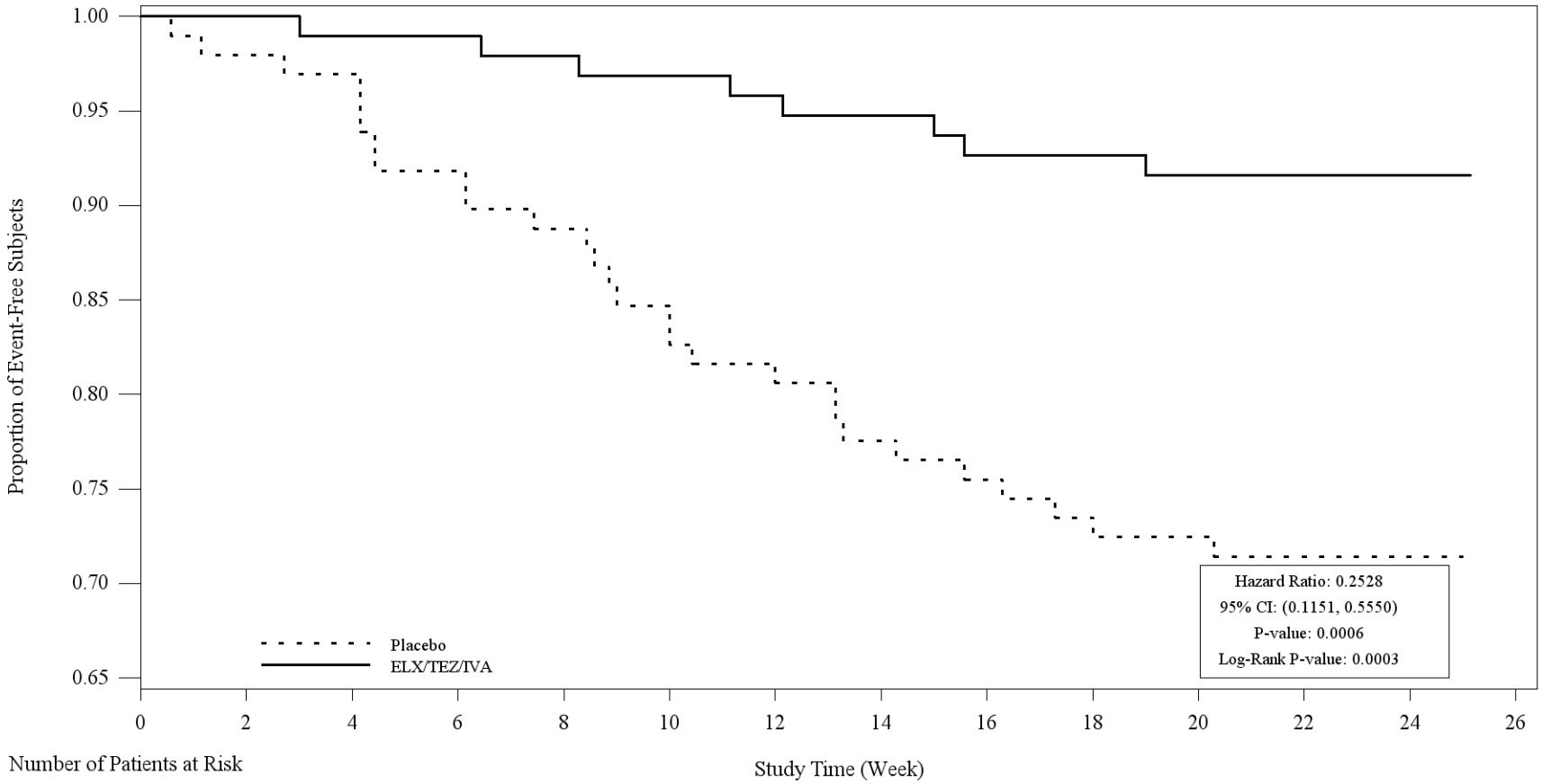


Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	104	104	102	102	102	102	100
Placebo	105	103	100	98	91	91	88

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

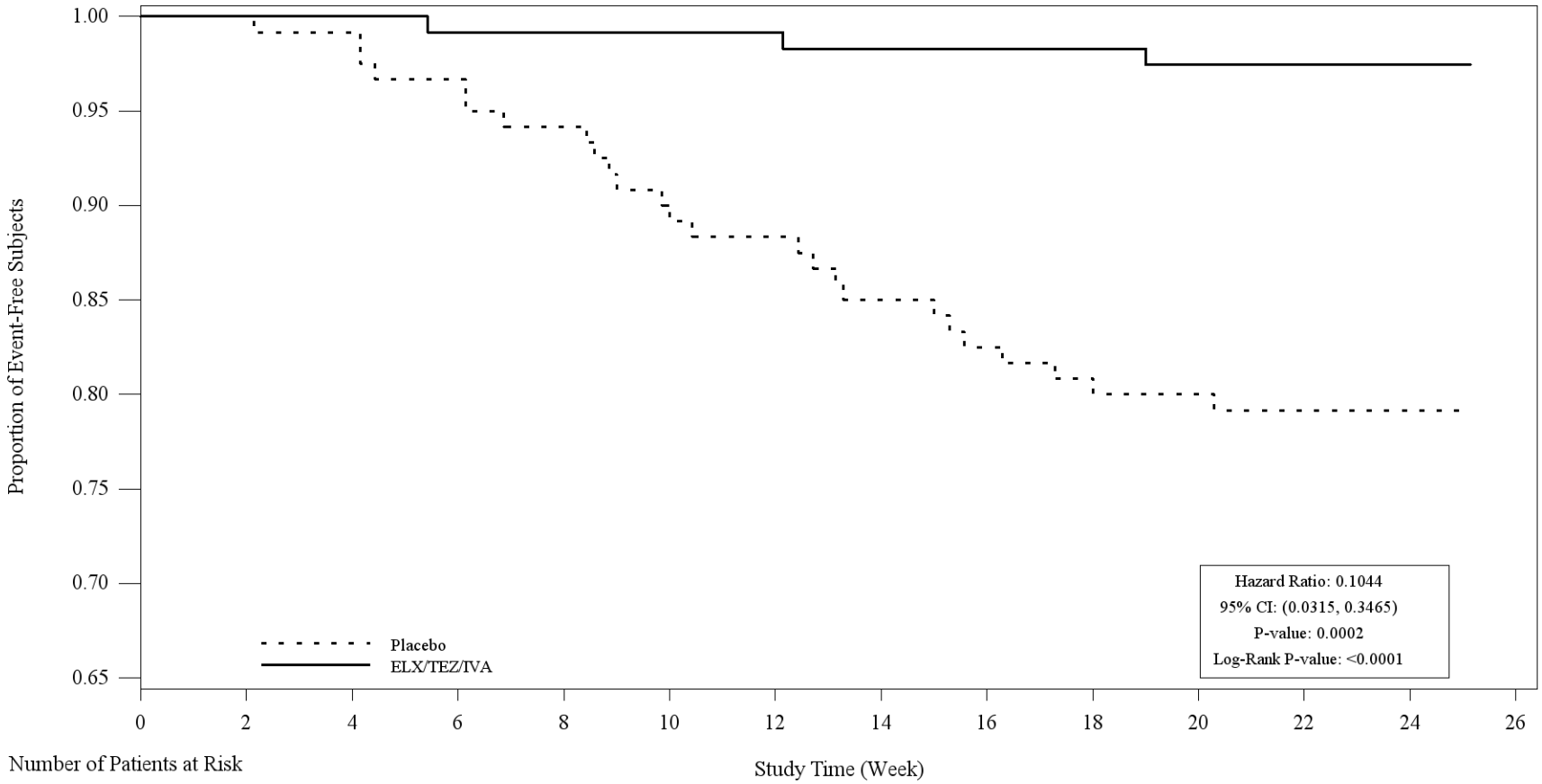
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Sex = Female



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	96	95	93	91	88	87	83
Placebo	96	95	87	79	74	71	67

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

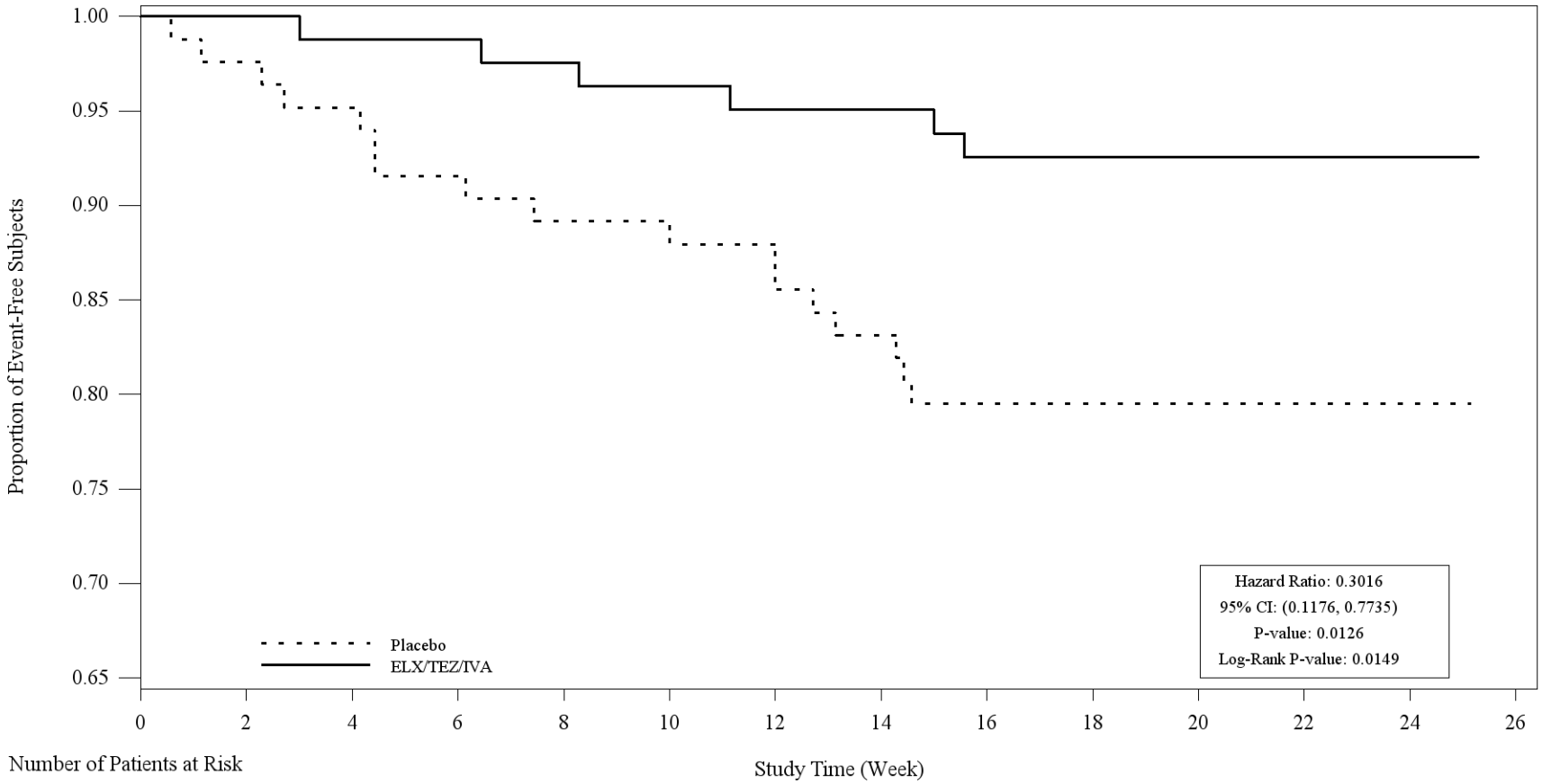
Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = North America



Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	118	118	117	117	116	115	110
Placebo	120	119	113	106	99	96	90

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

Figure 2.2.9.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics through Week 24 by Subgroups
Full Analysis Set
Region = Europe (include Australia)

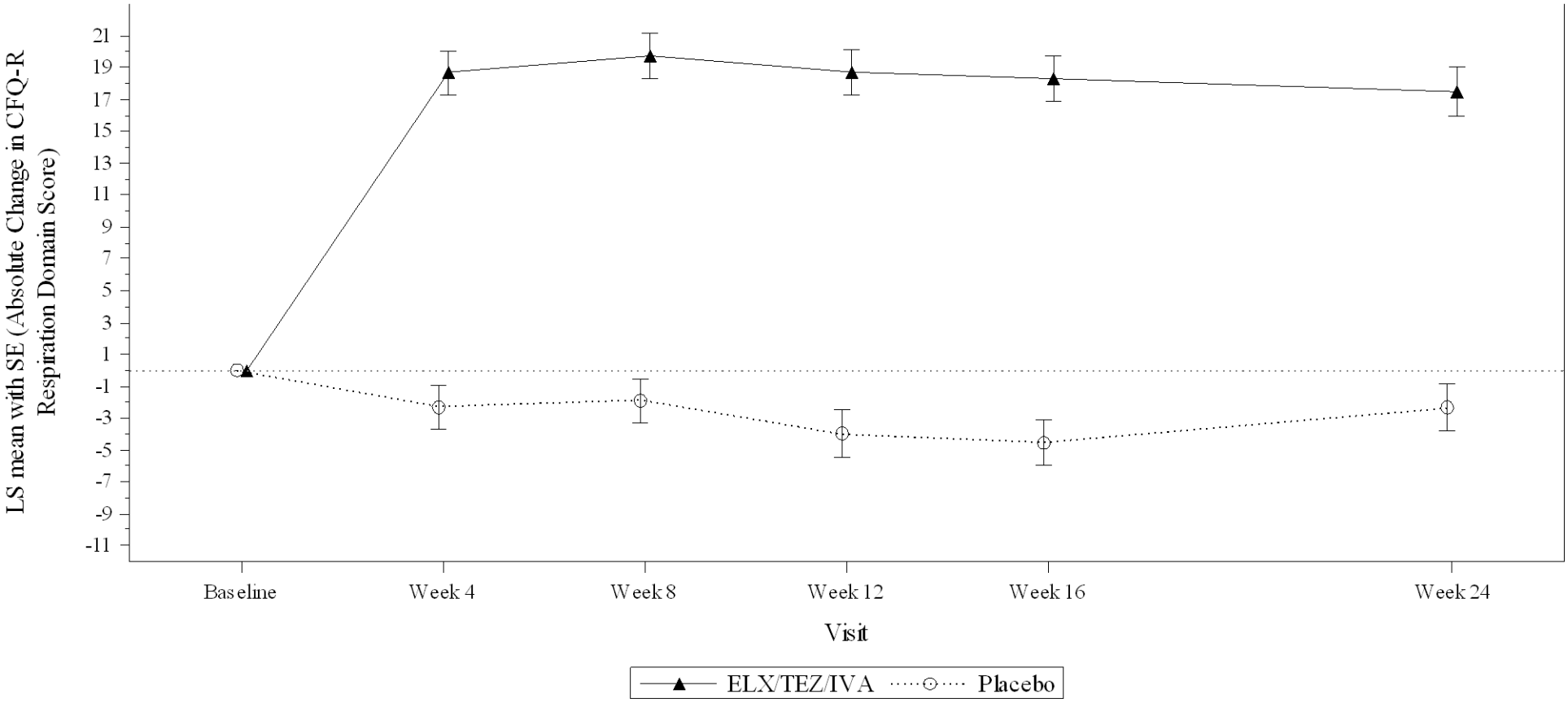


Number of Patients at Risk							
ELX/TEZ/IVA	82	81	78	76	74	74	73
Placebo	81	79	74	71	66	66	65

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-The number of patients at risk at week 24 was counted at '24 weeks minus 5 days' to account for protocol allowed visit schedule window (± 5 days) for the last visit of study.

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

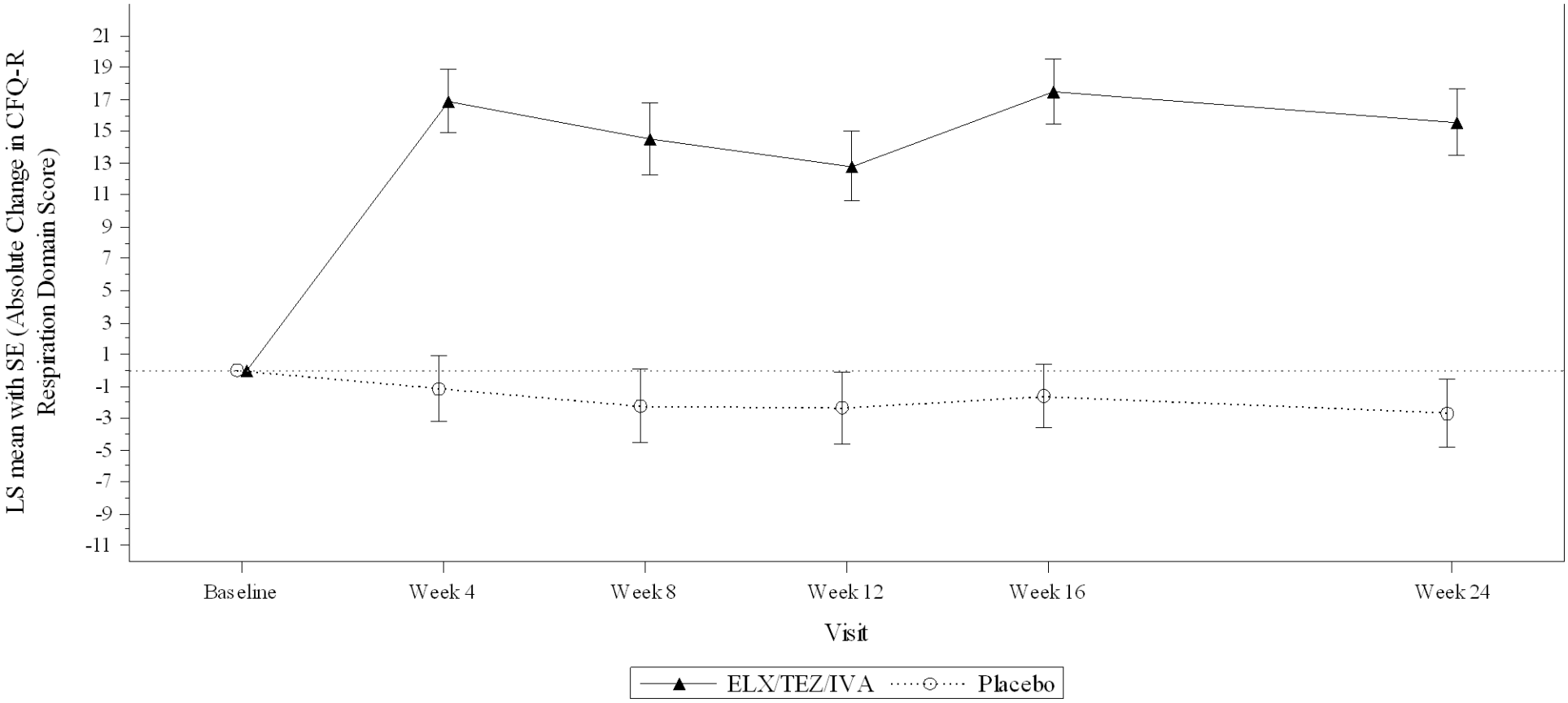
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

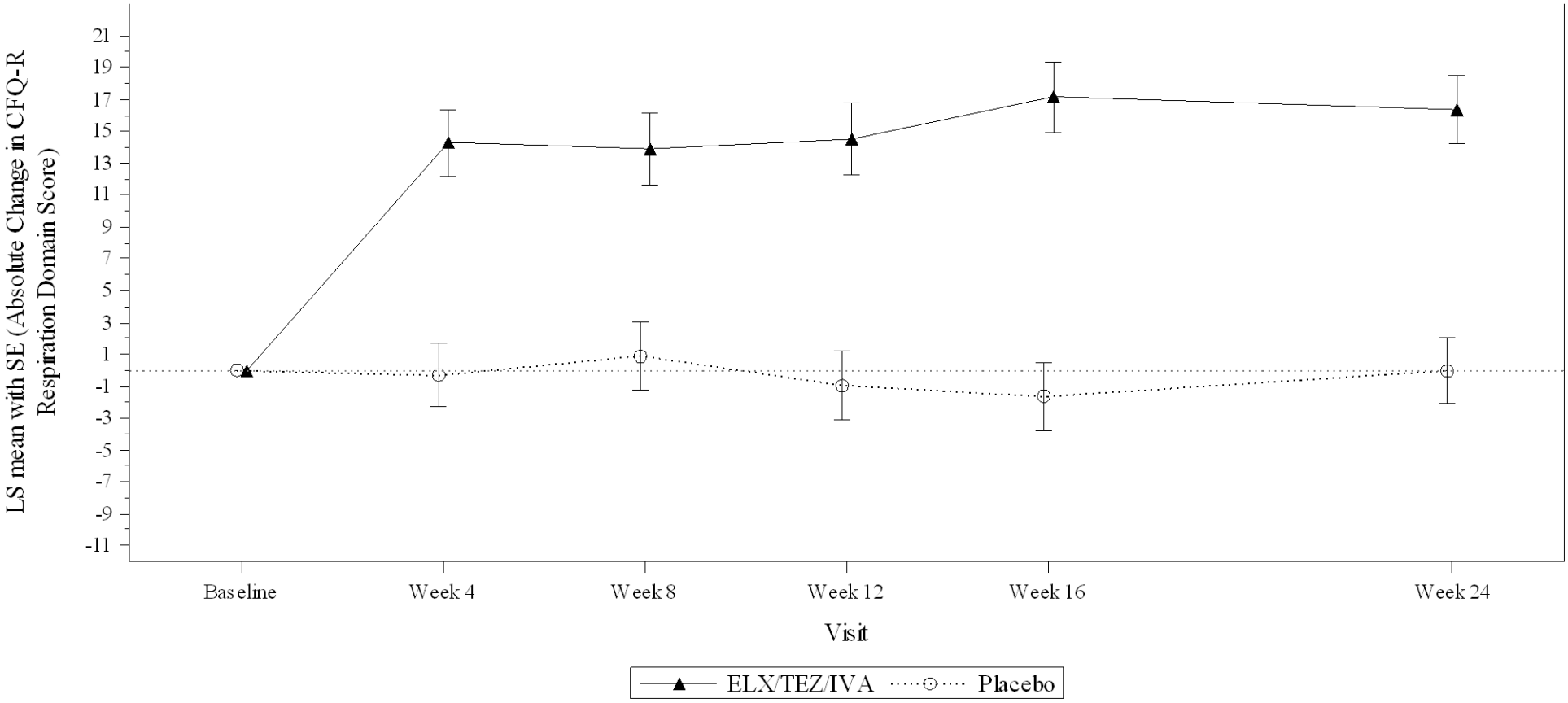
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Age at Screening < 18 years

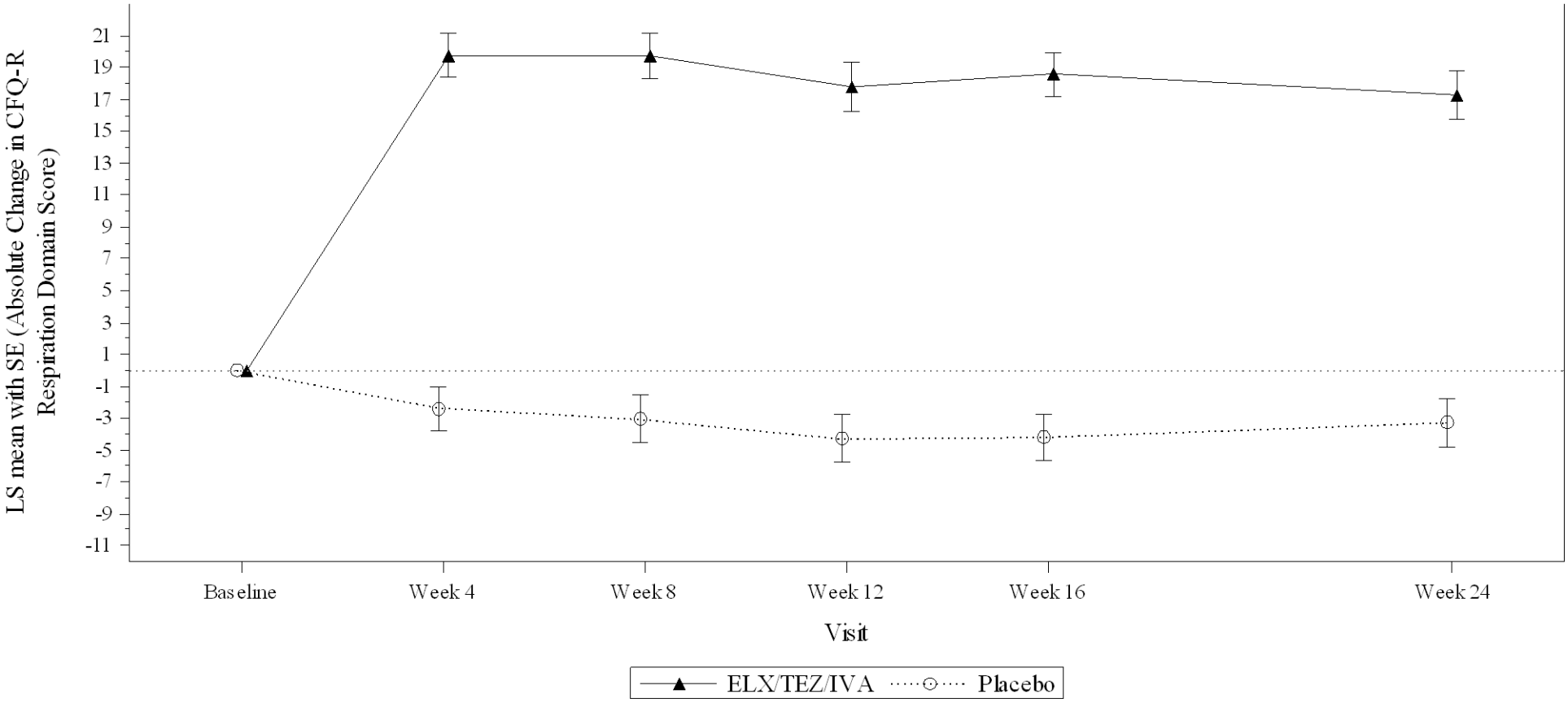
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Age at Screening ≥ 18 years

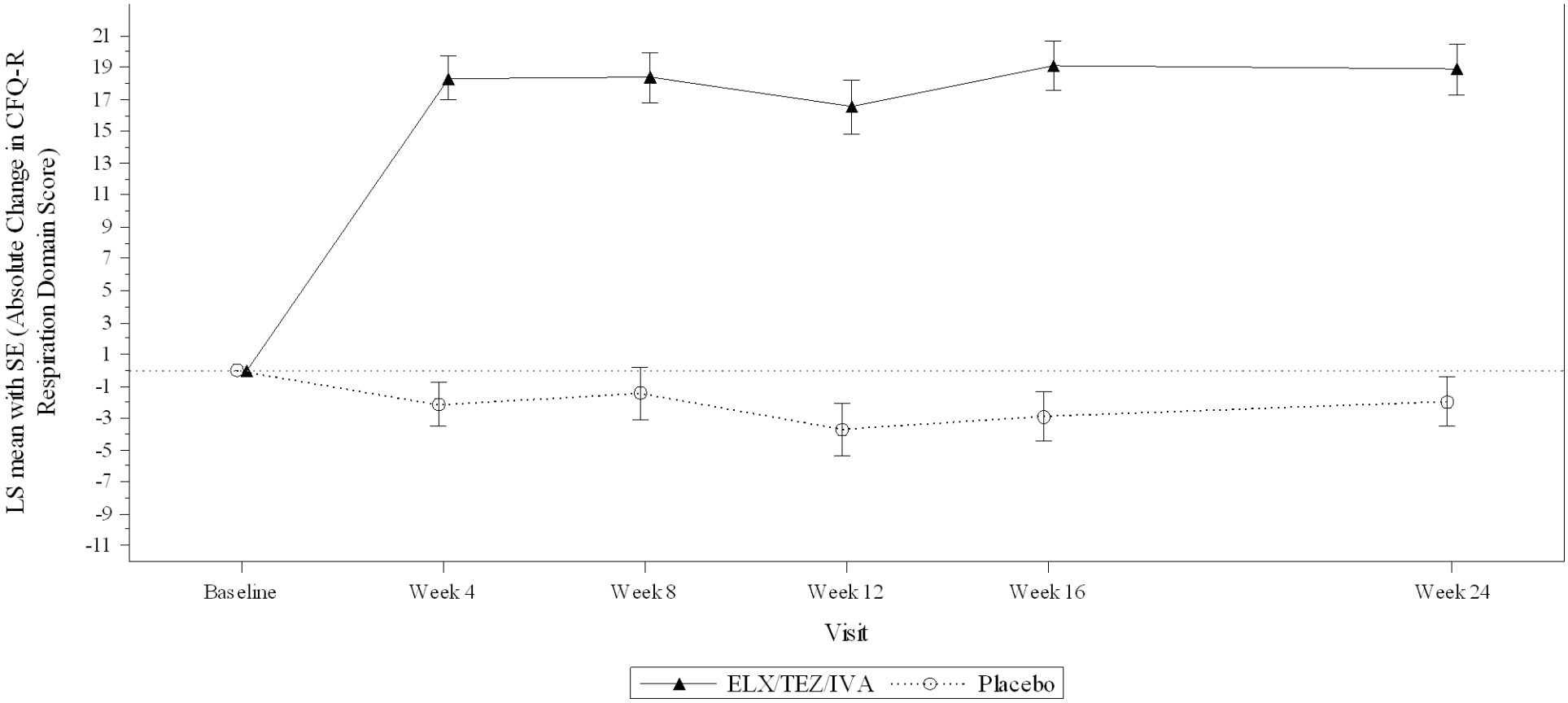
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

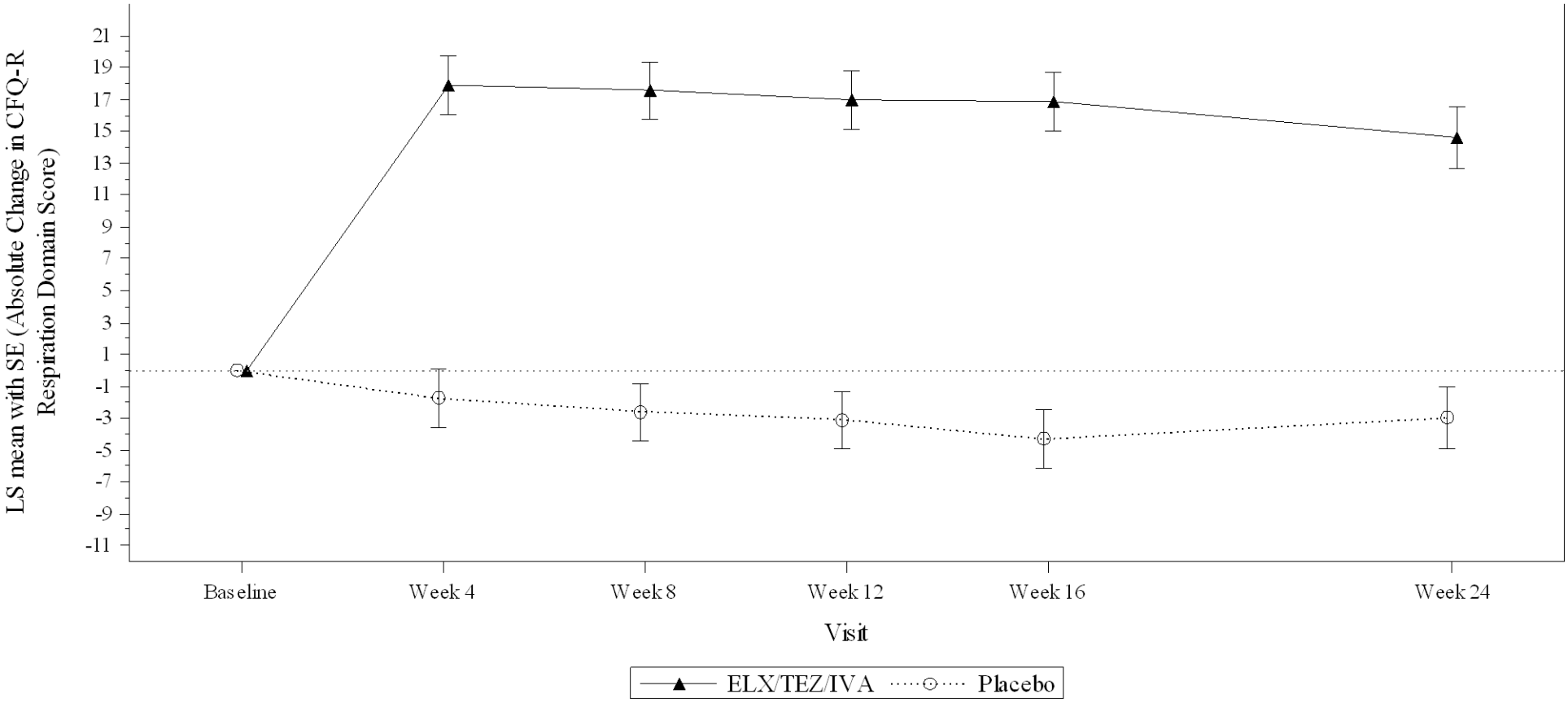
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

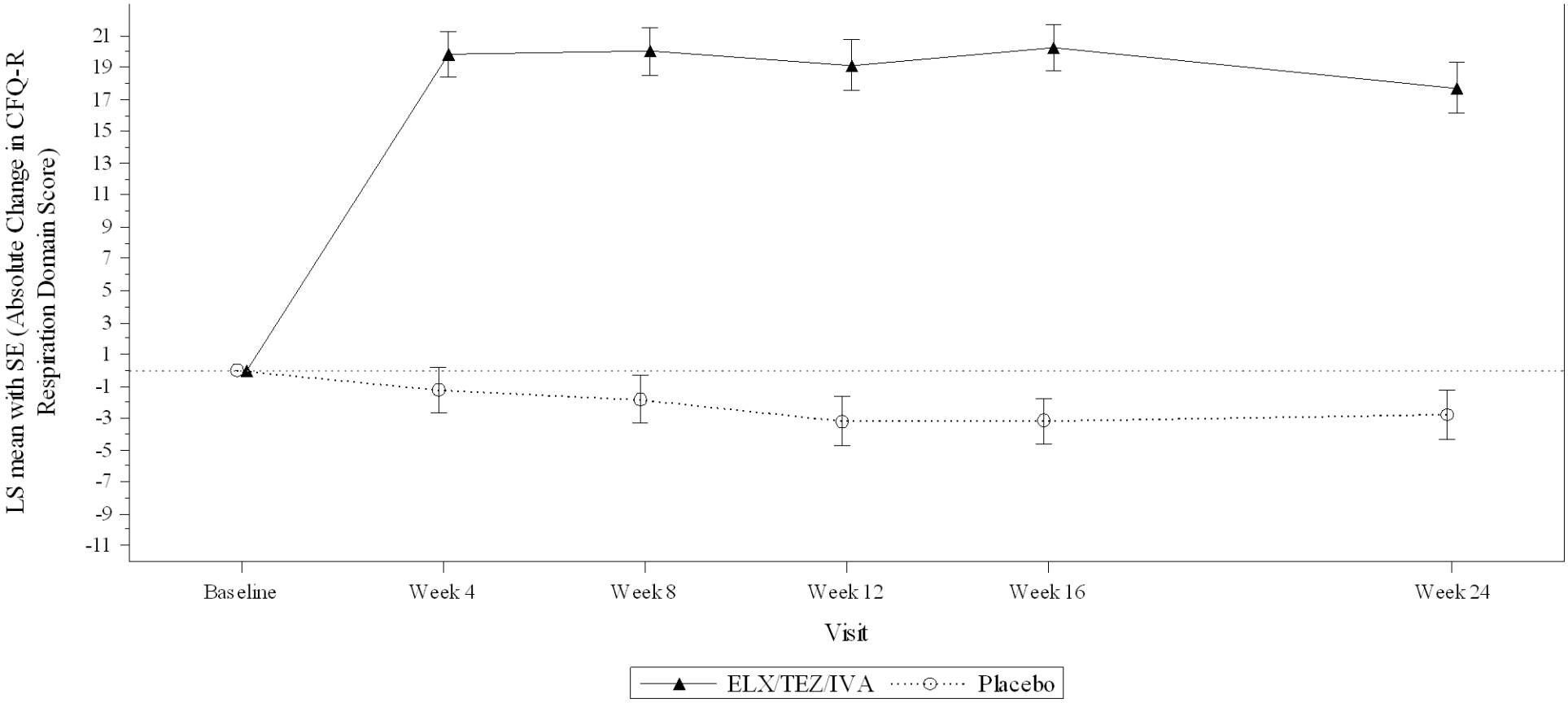
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Region = North America

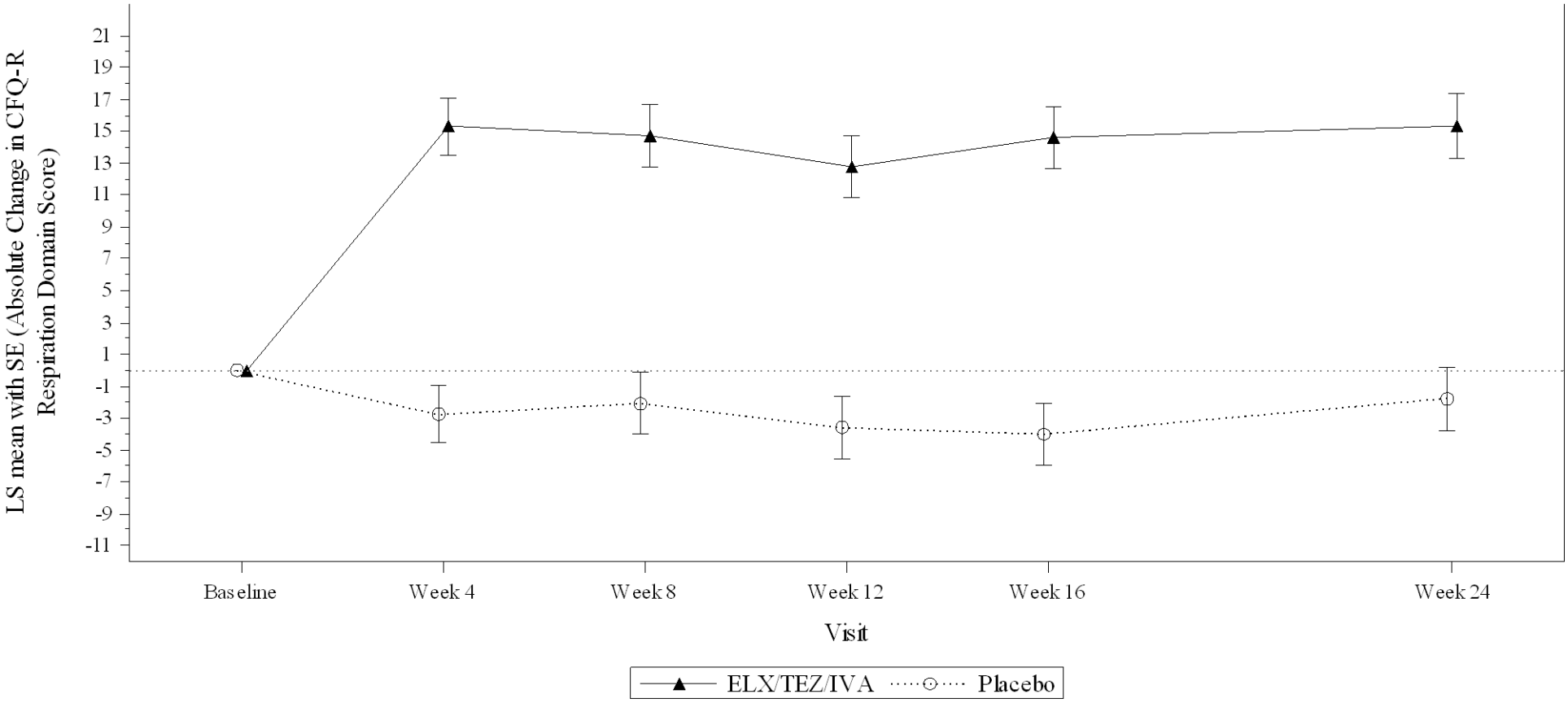
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Region = Europe (include Australia)

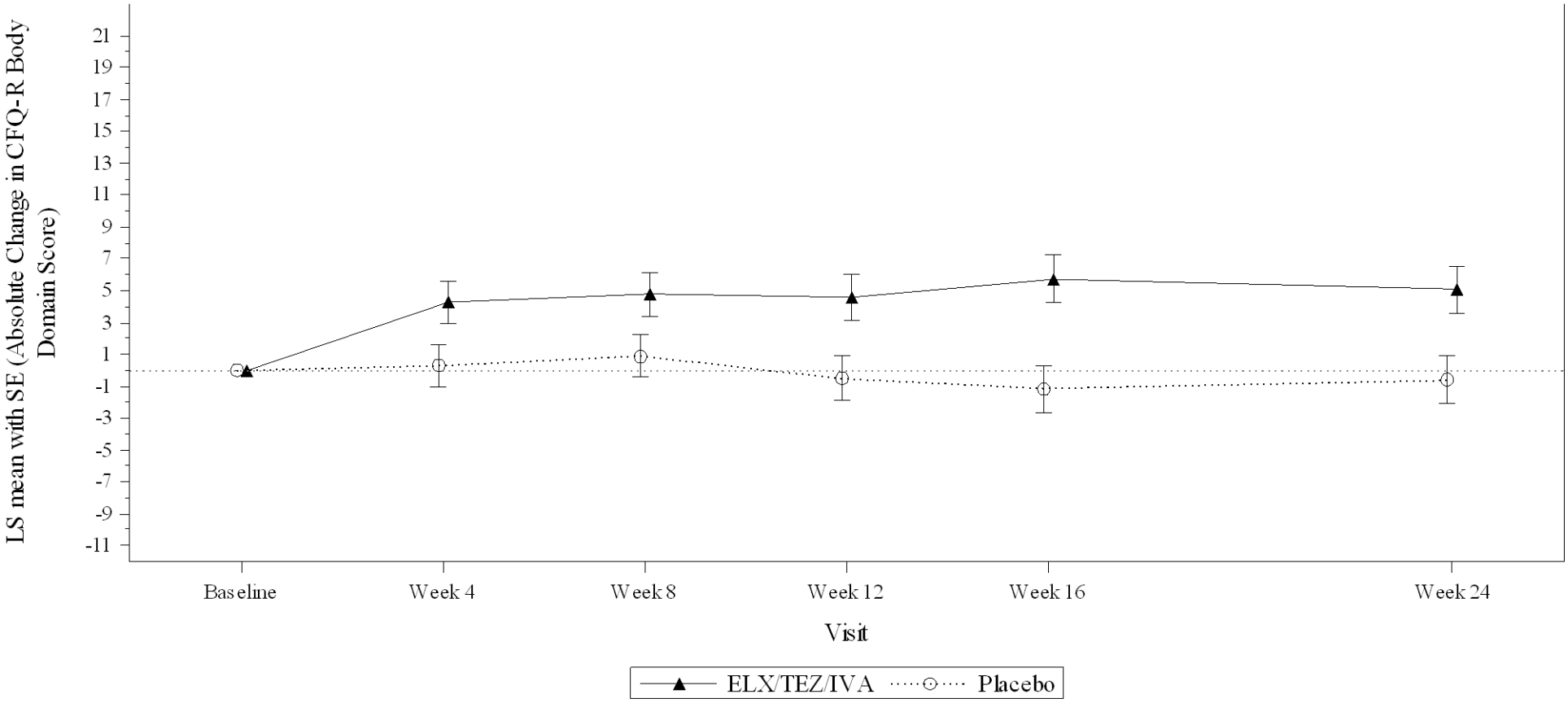
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

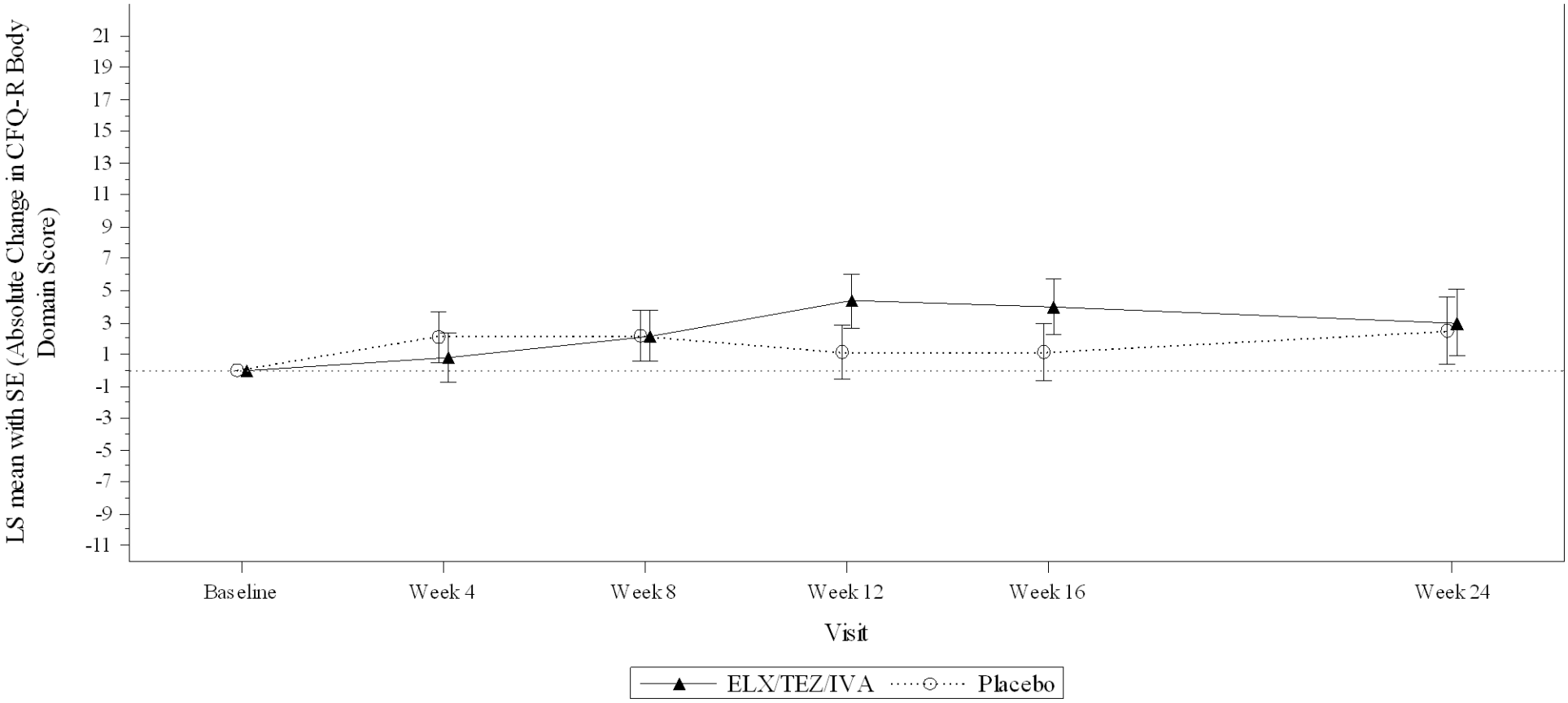
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

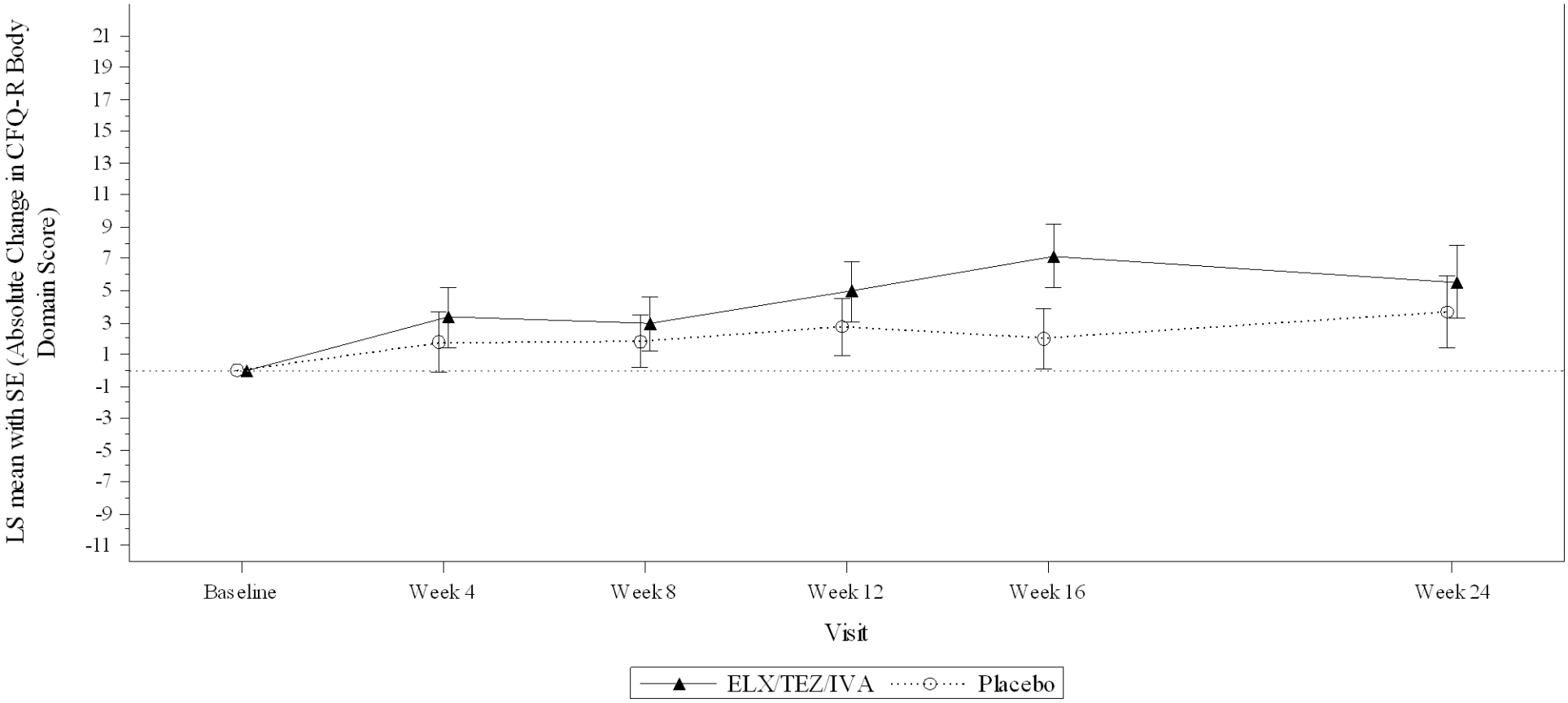
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Age at Screening < 18 years

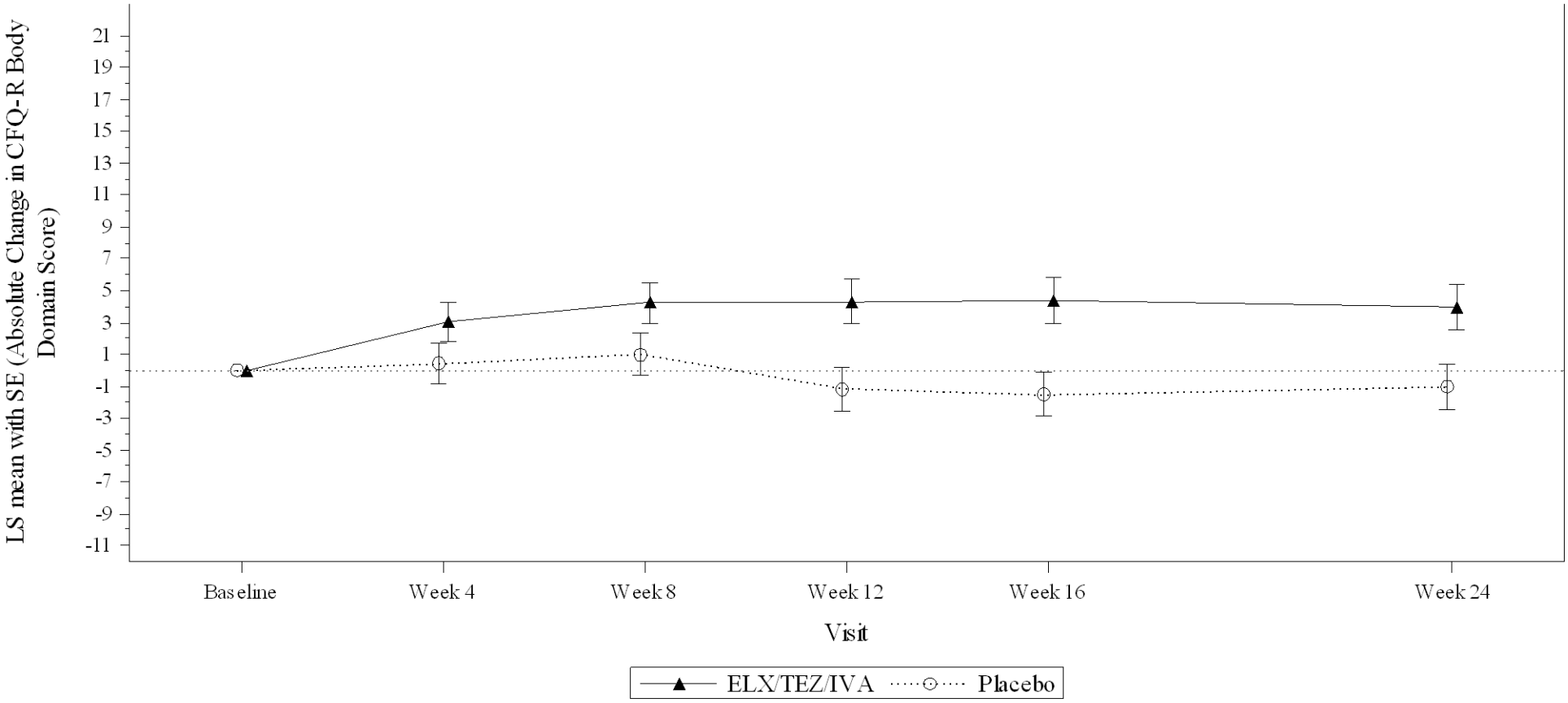
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Age at Screening ≥ 18 years

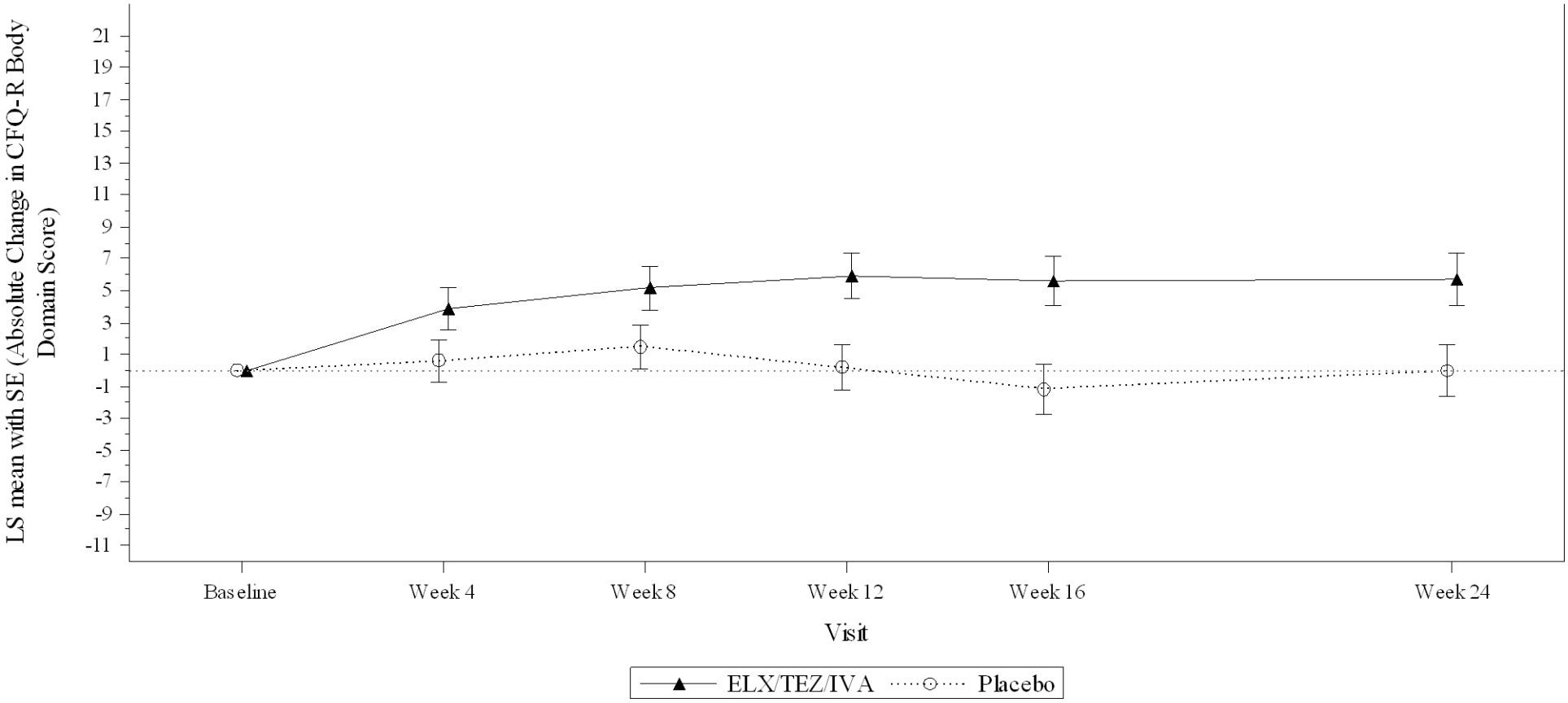
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

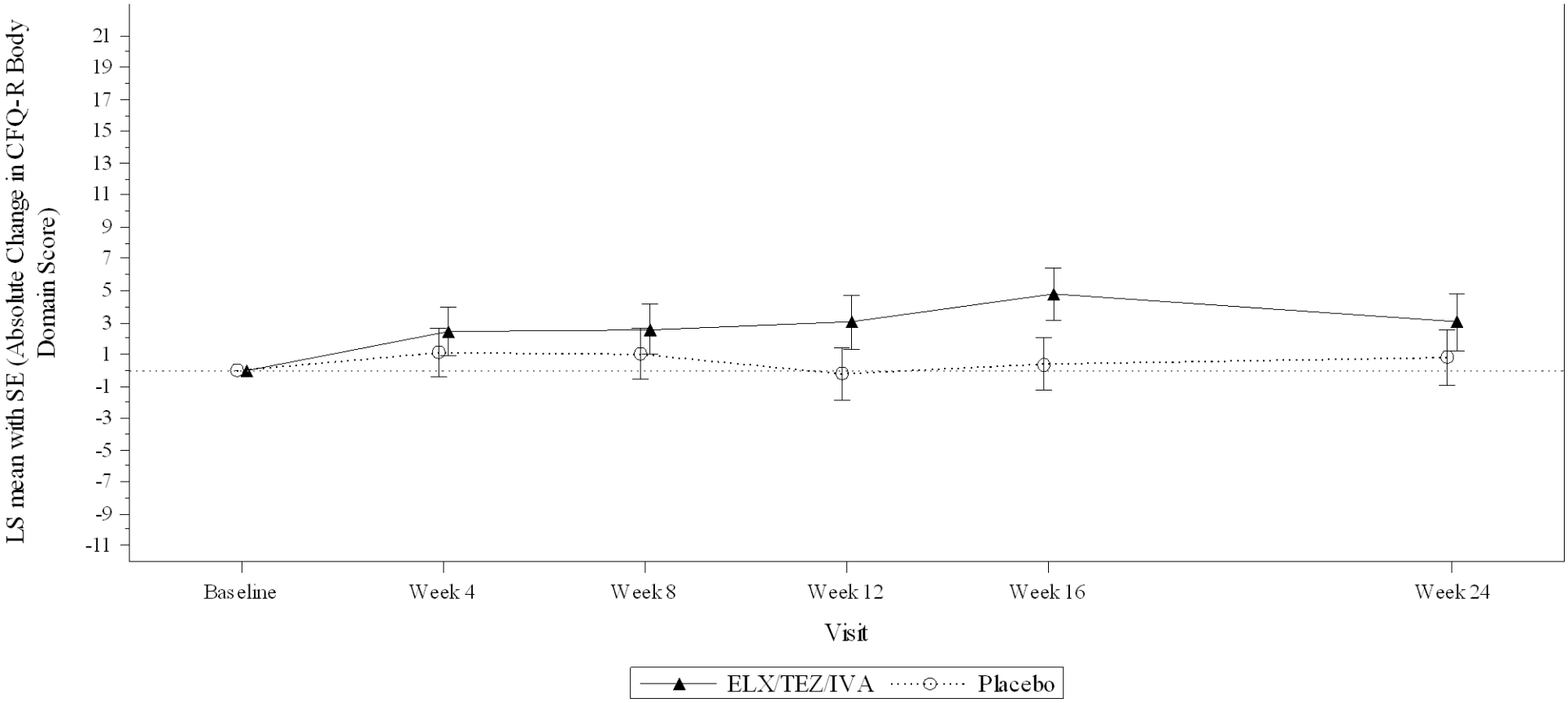
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

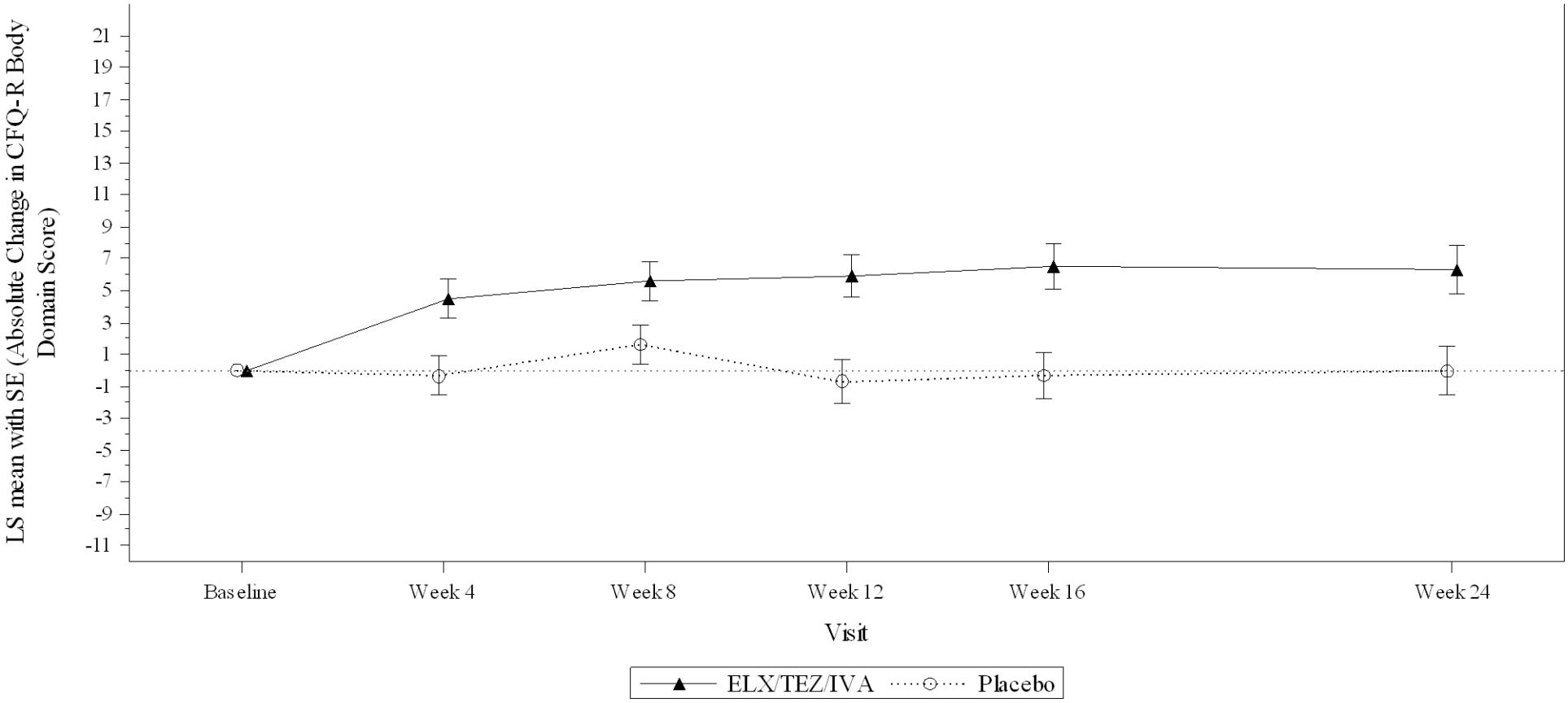
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Region = North America

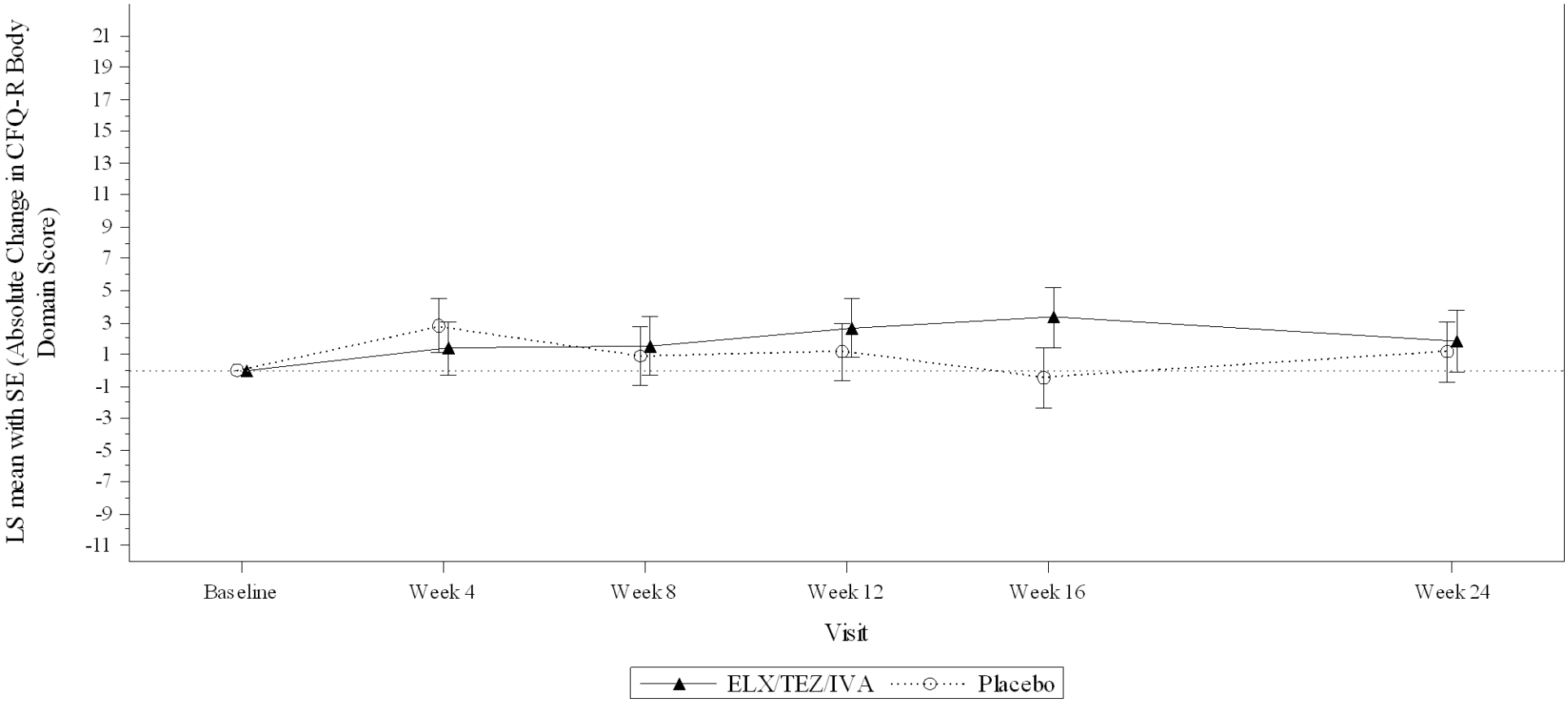
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Body
Region = Europe (include Australia)

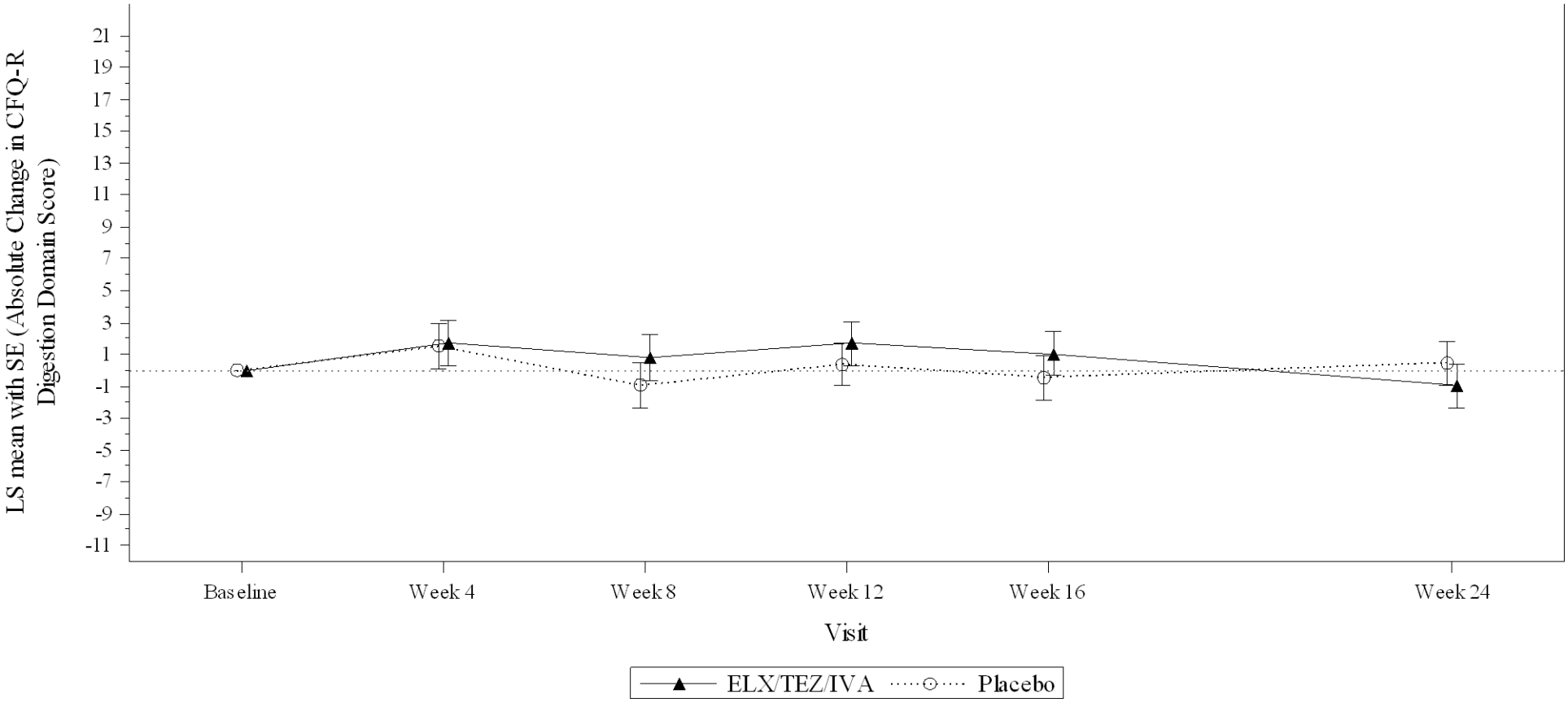
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

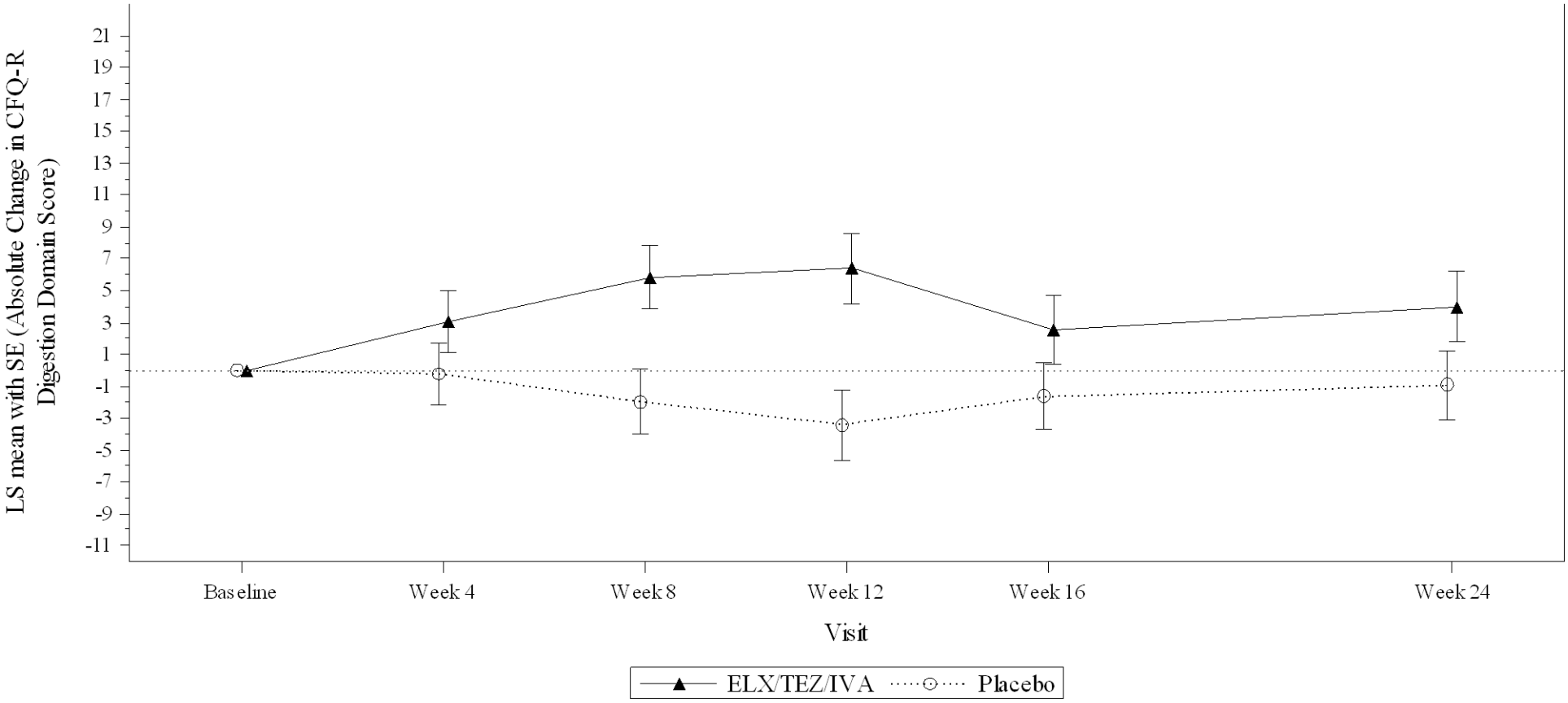
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

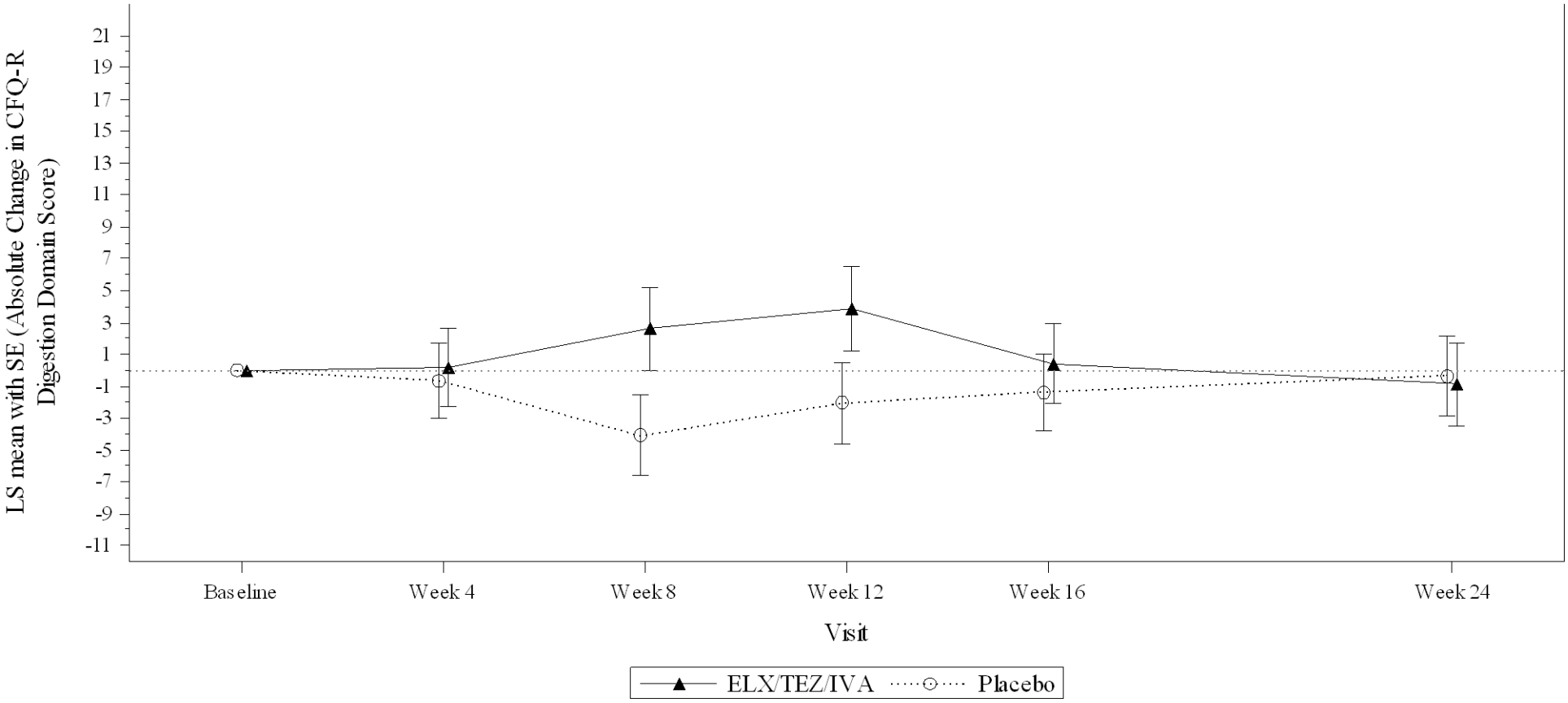
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Age at Screening < 18 years

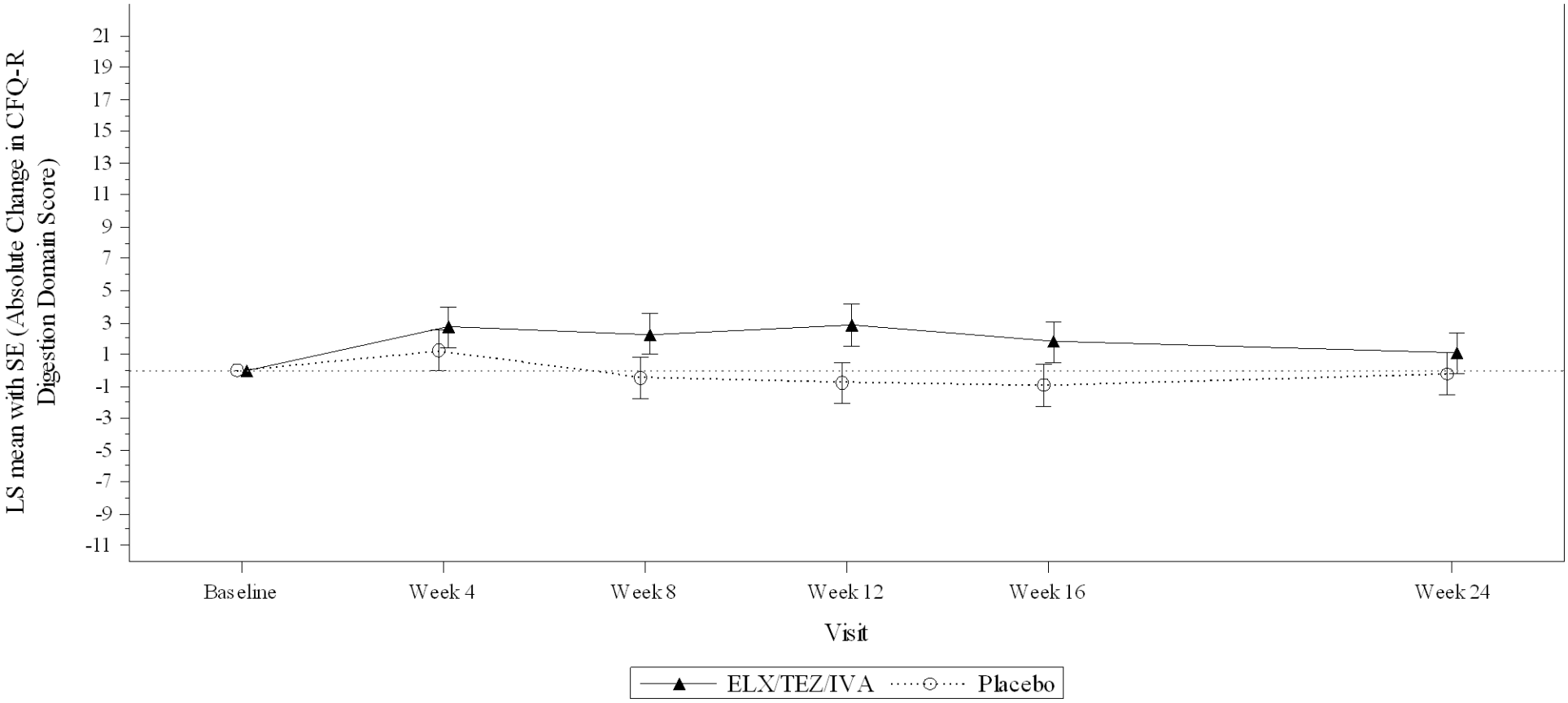
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Age at Screening ≥ 18 years

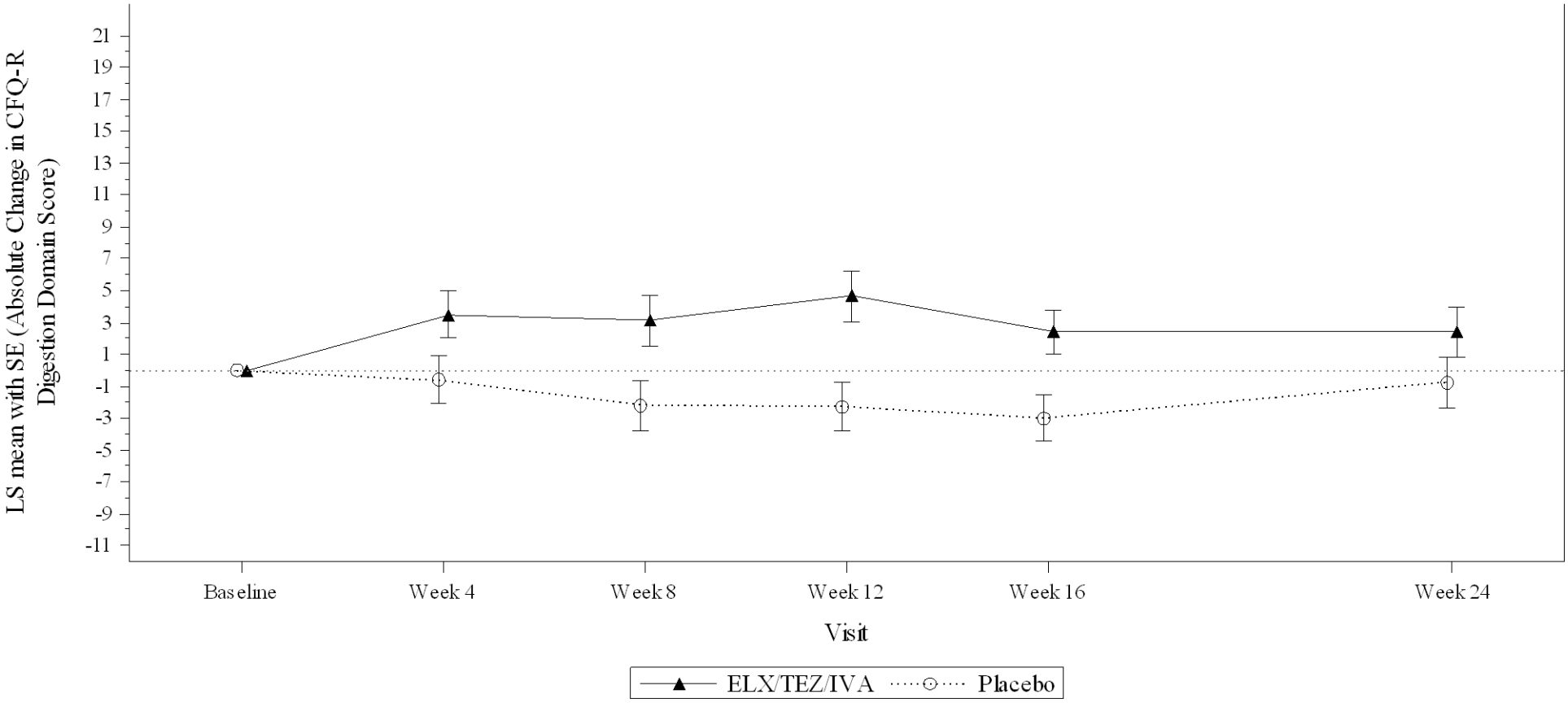
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

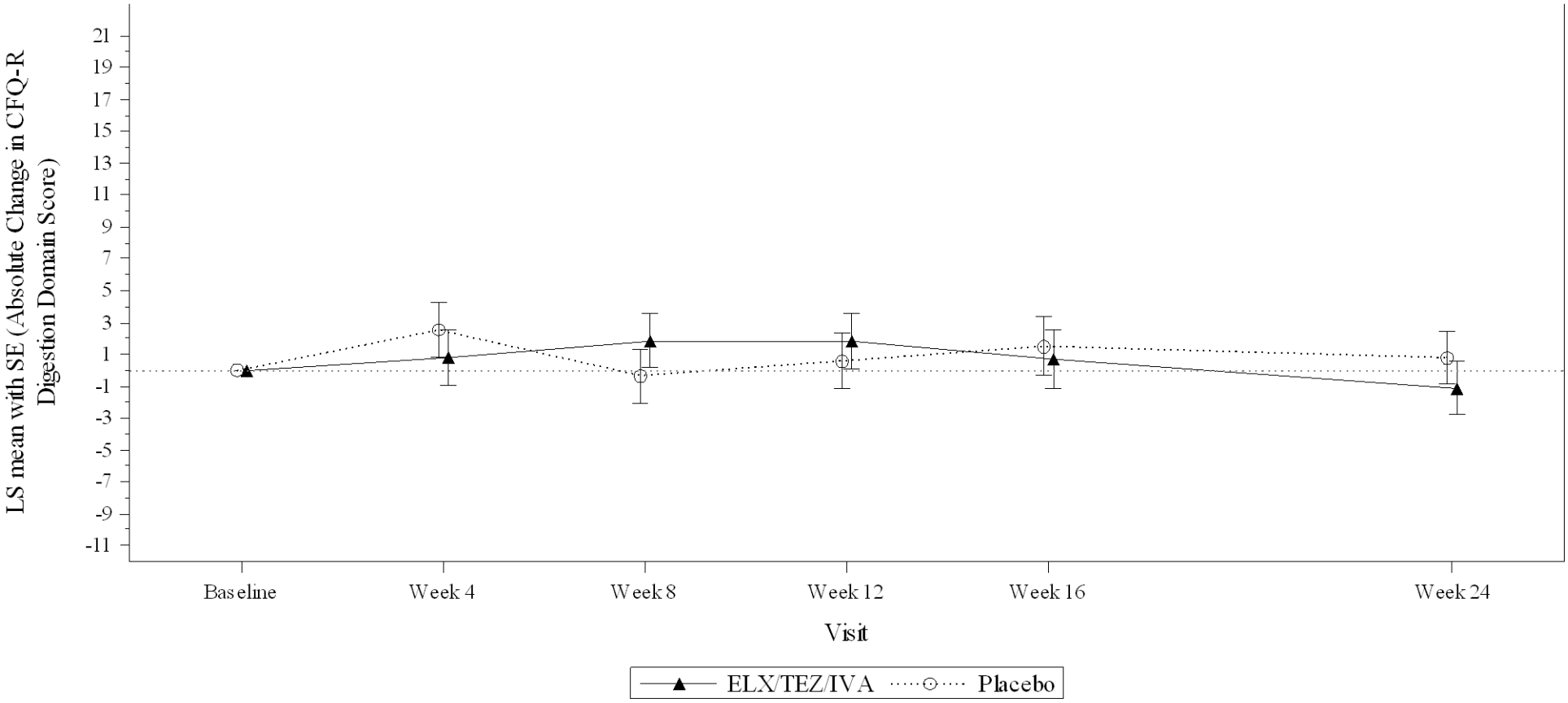
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

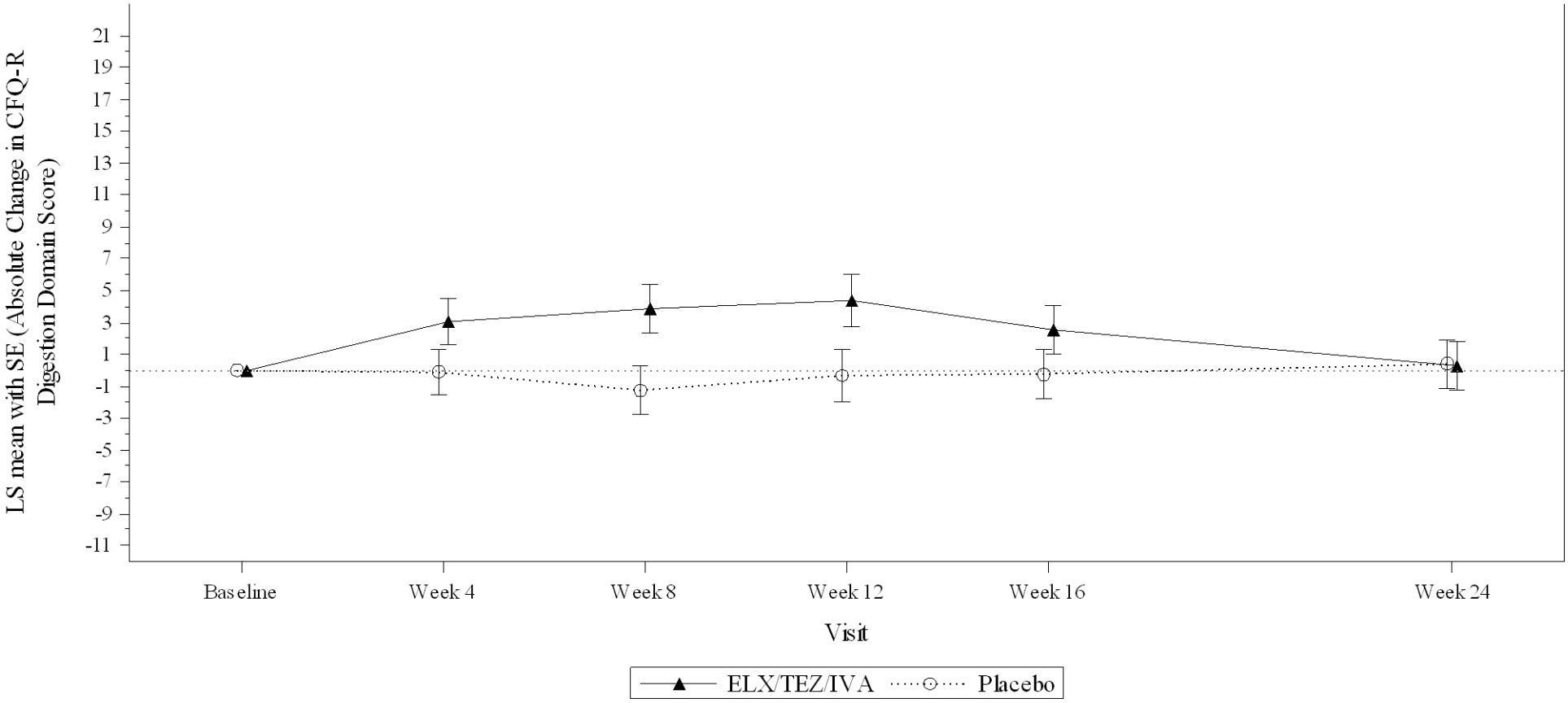
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Region = North America

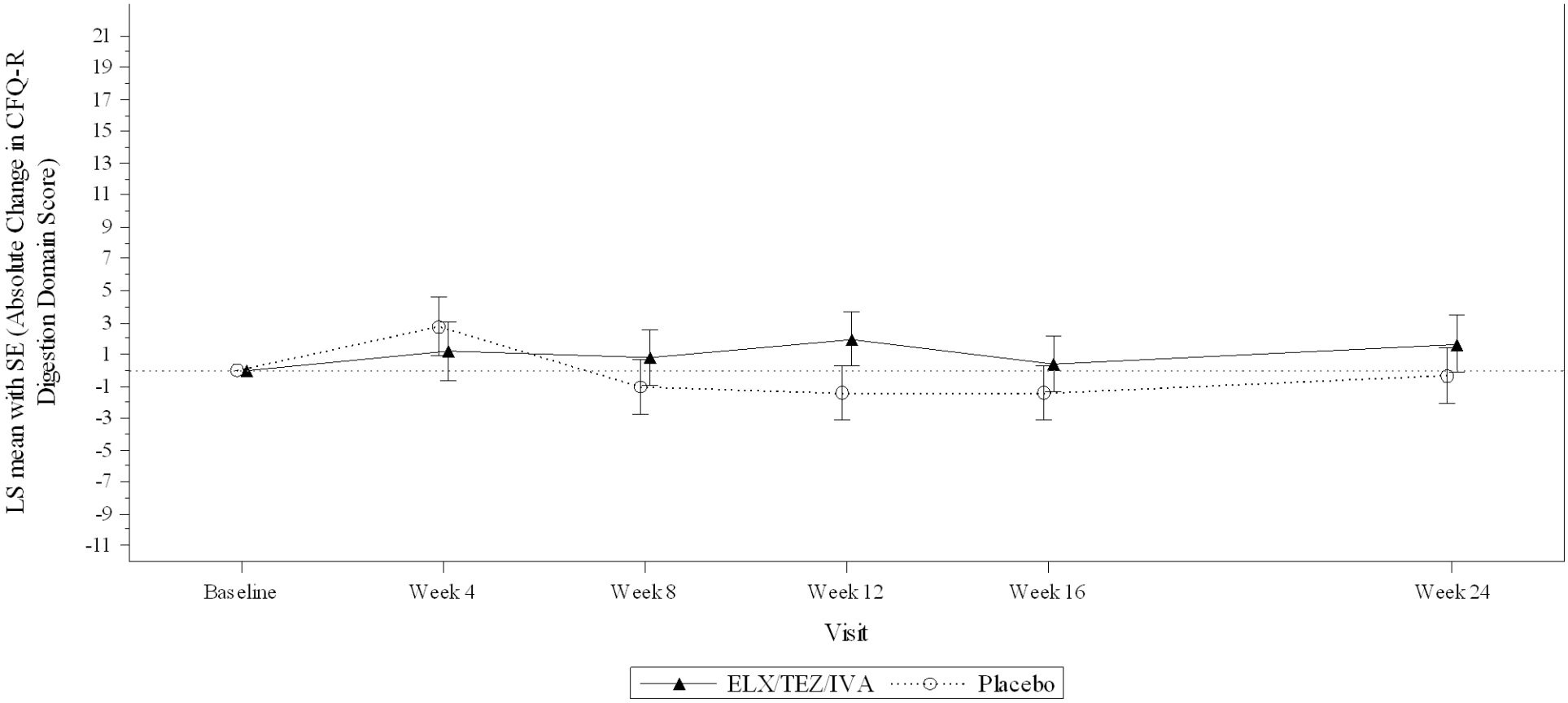
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Region = Europe (include Australia)

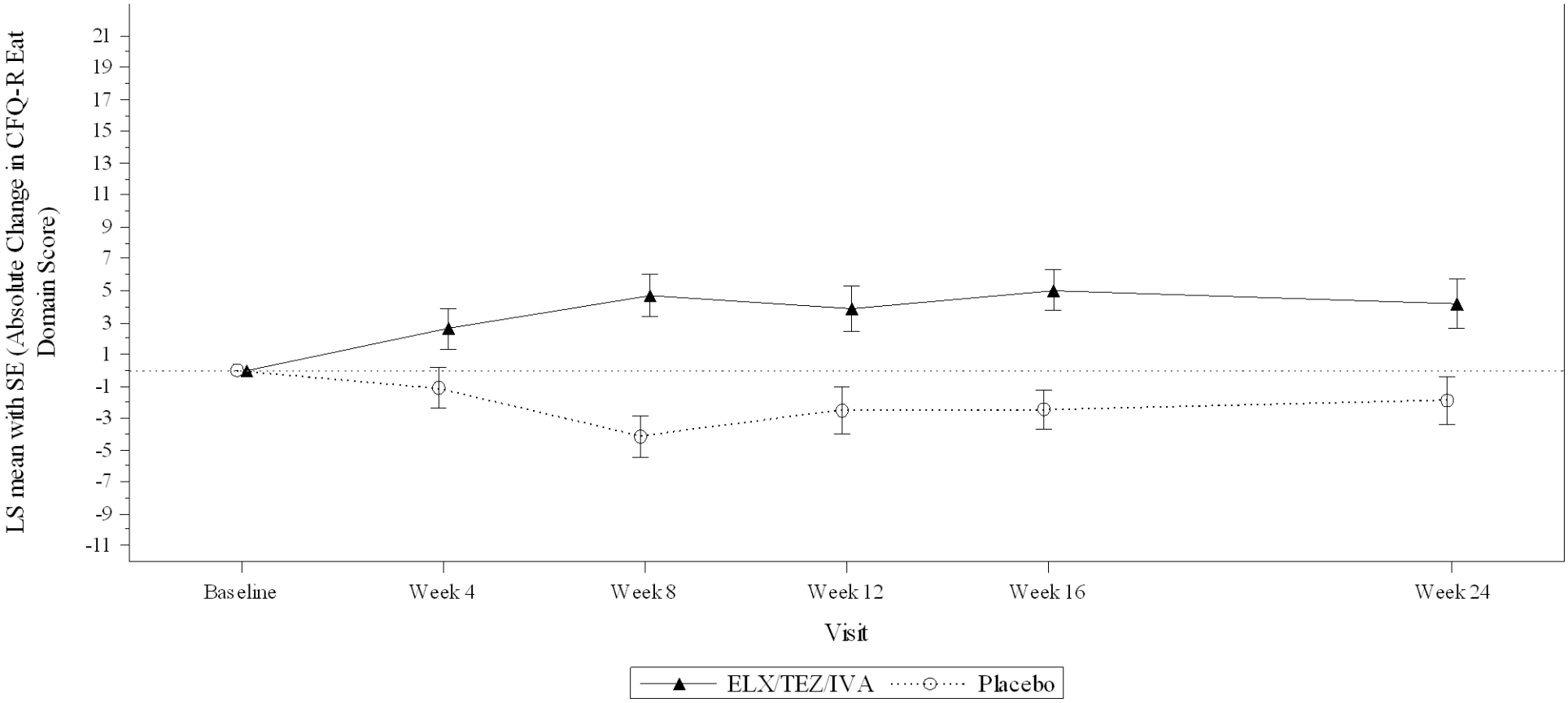
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

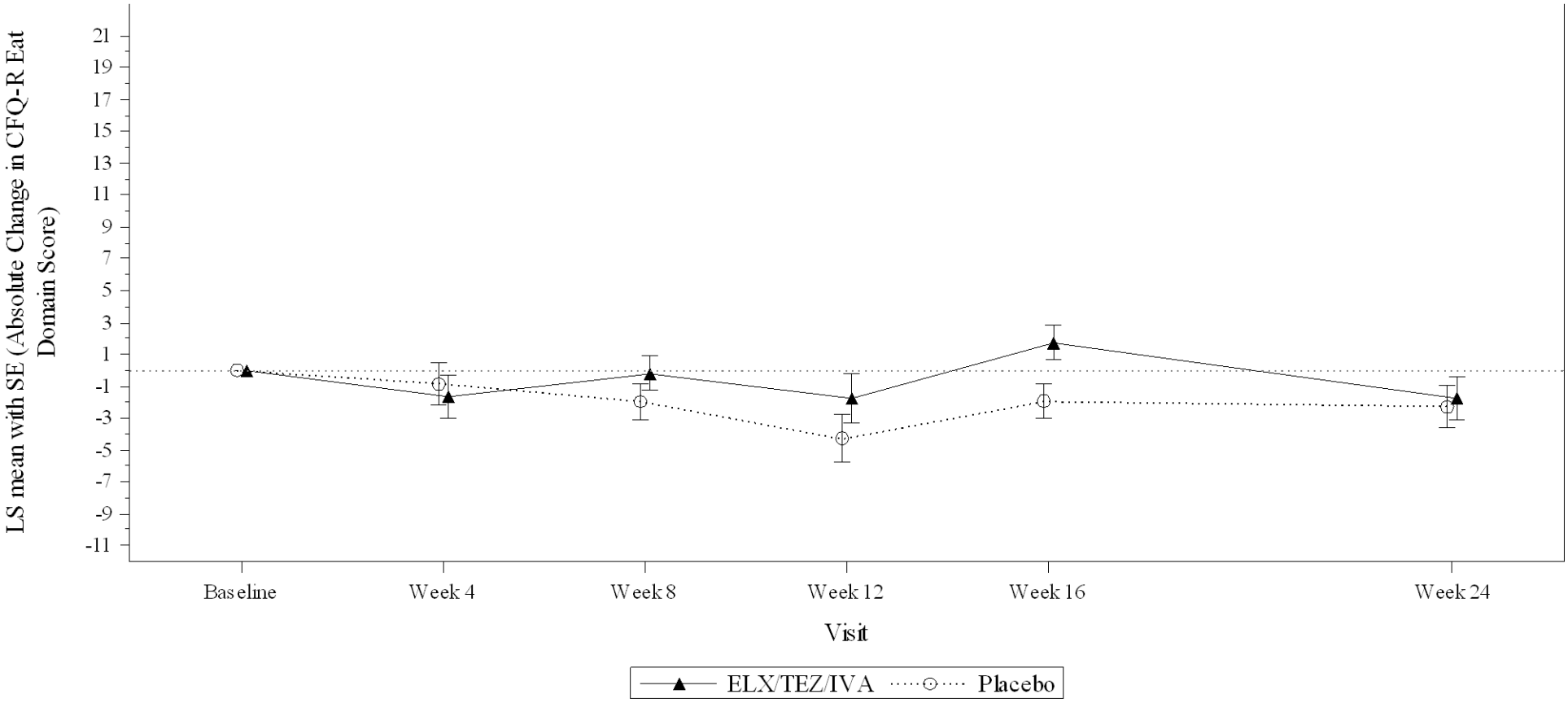
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

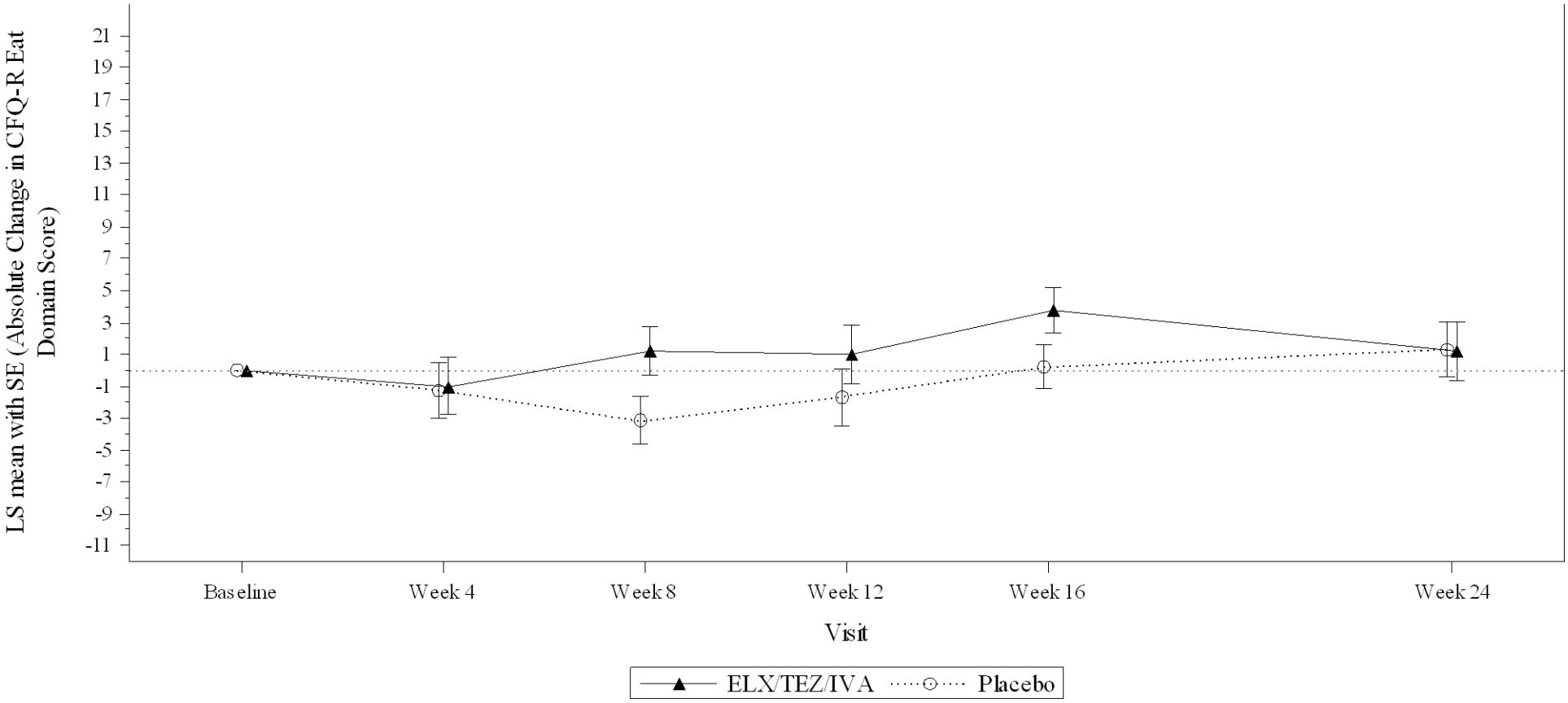
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Age at Screening < 18 years

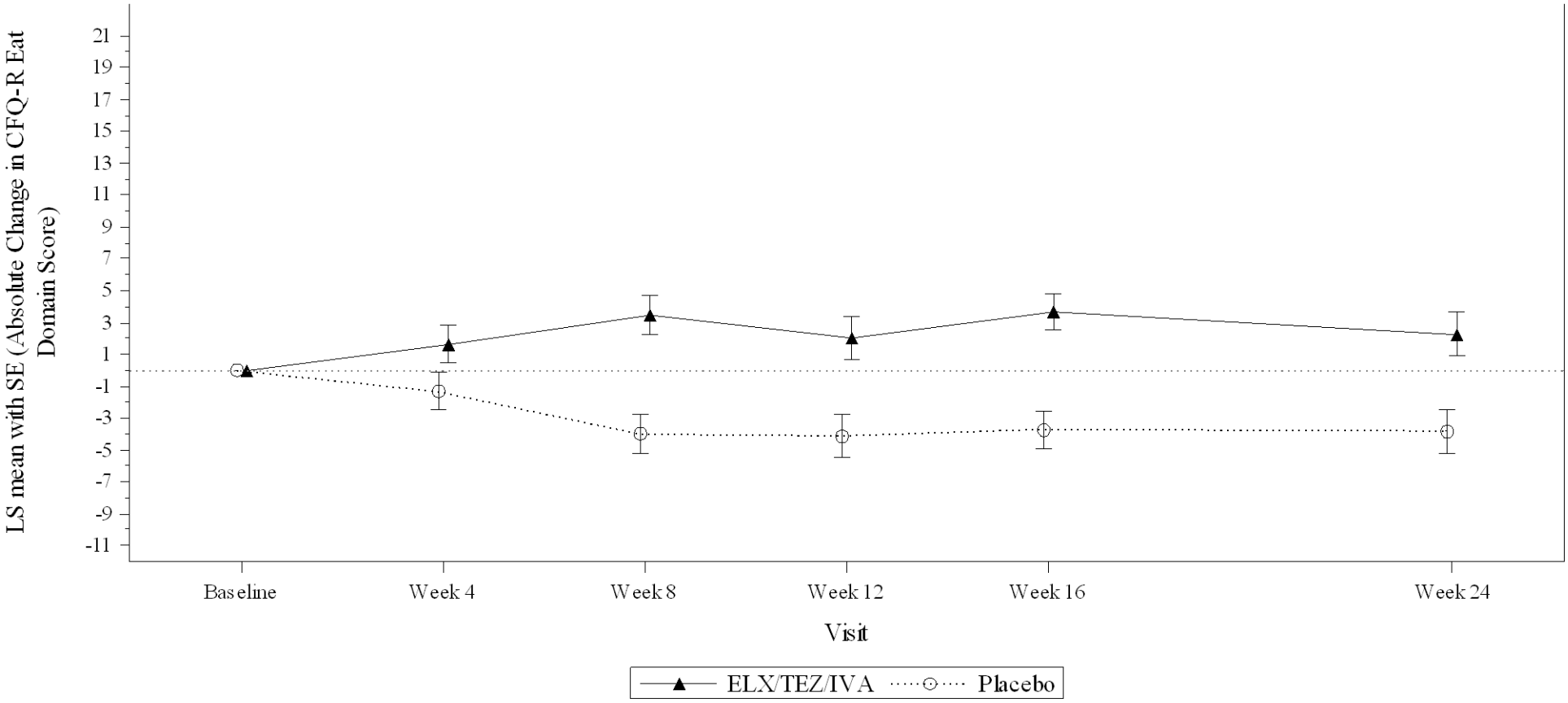
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Age at Screening ≥ 18 years

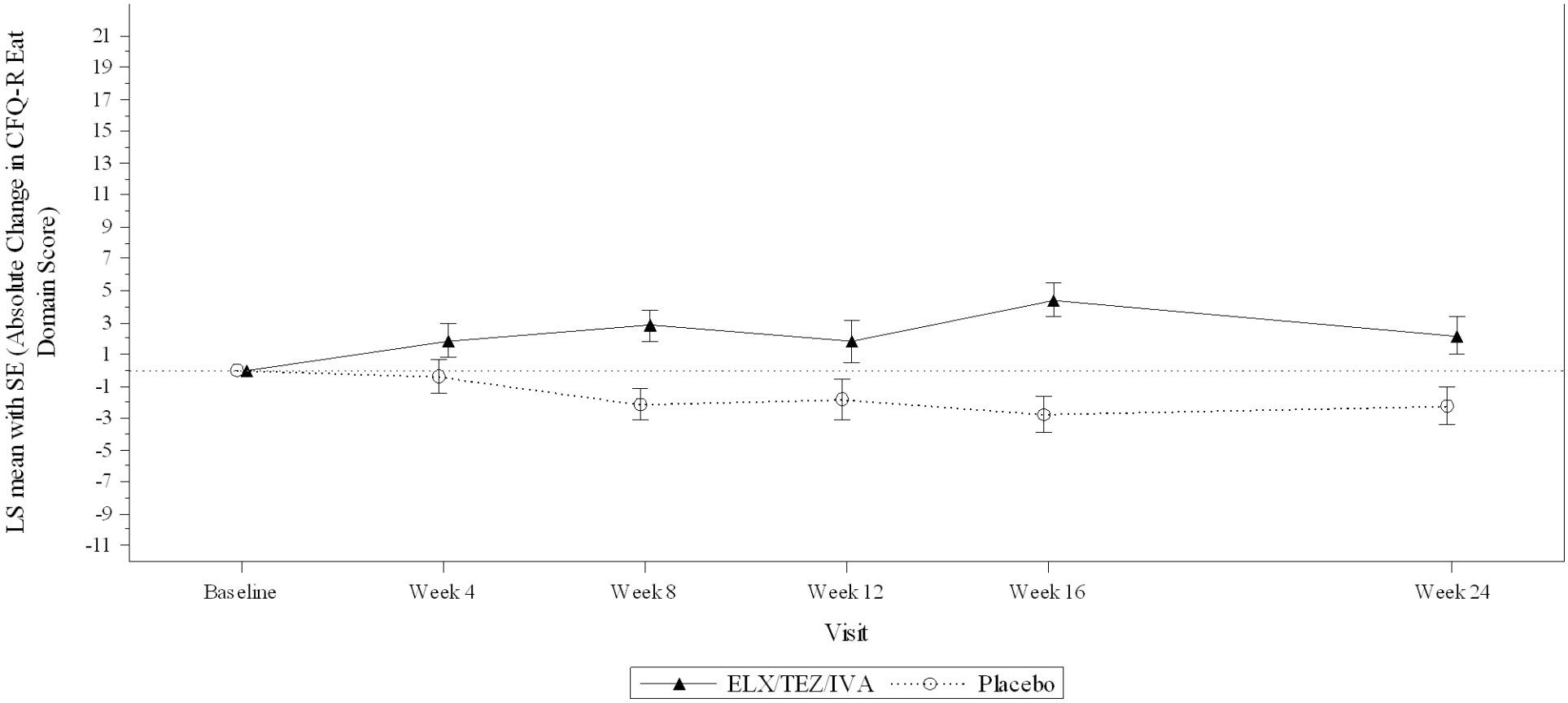
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

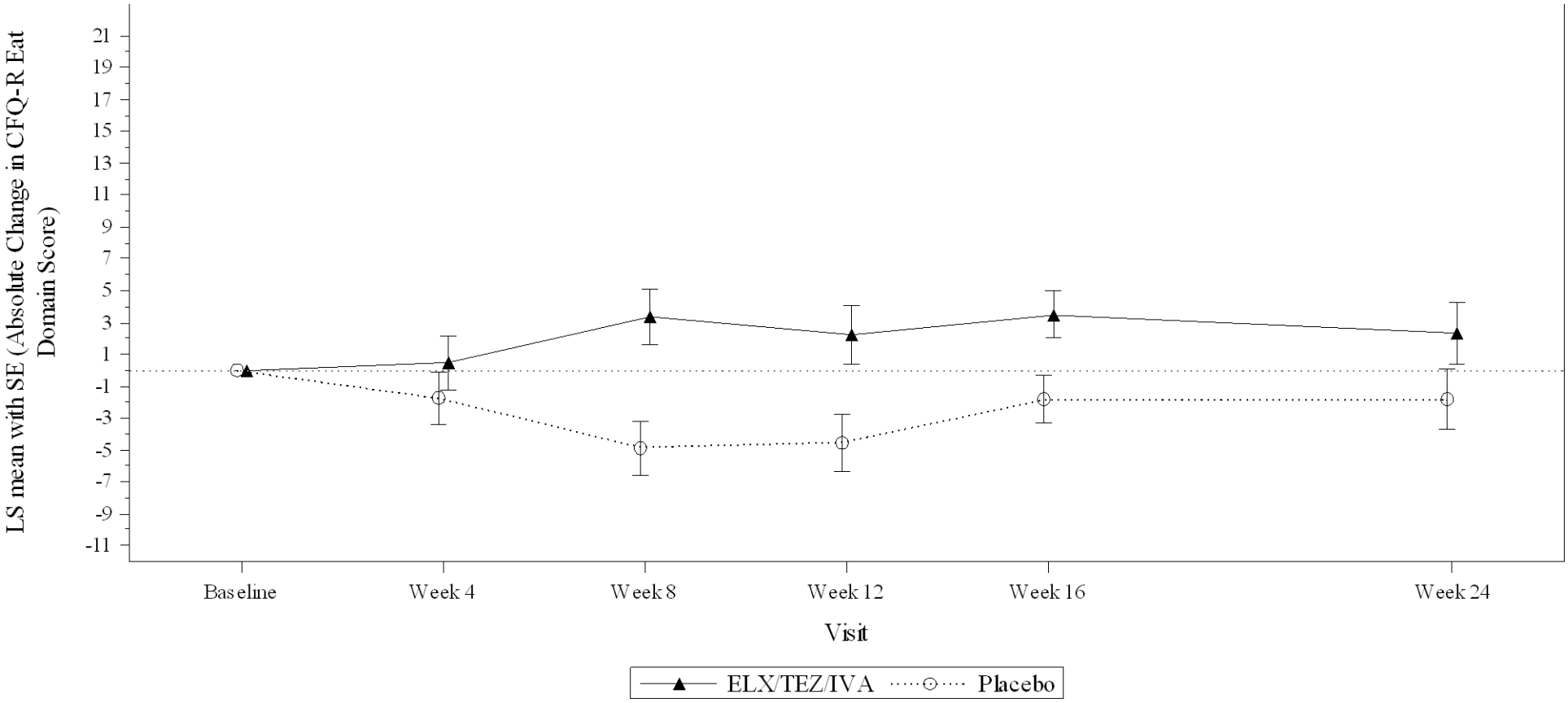
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

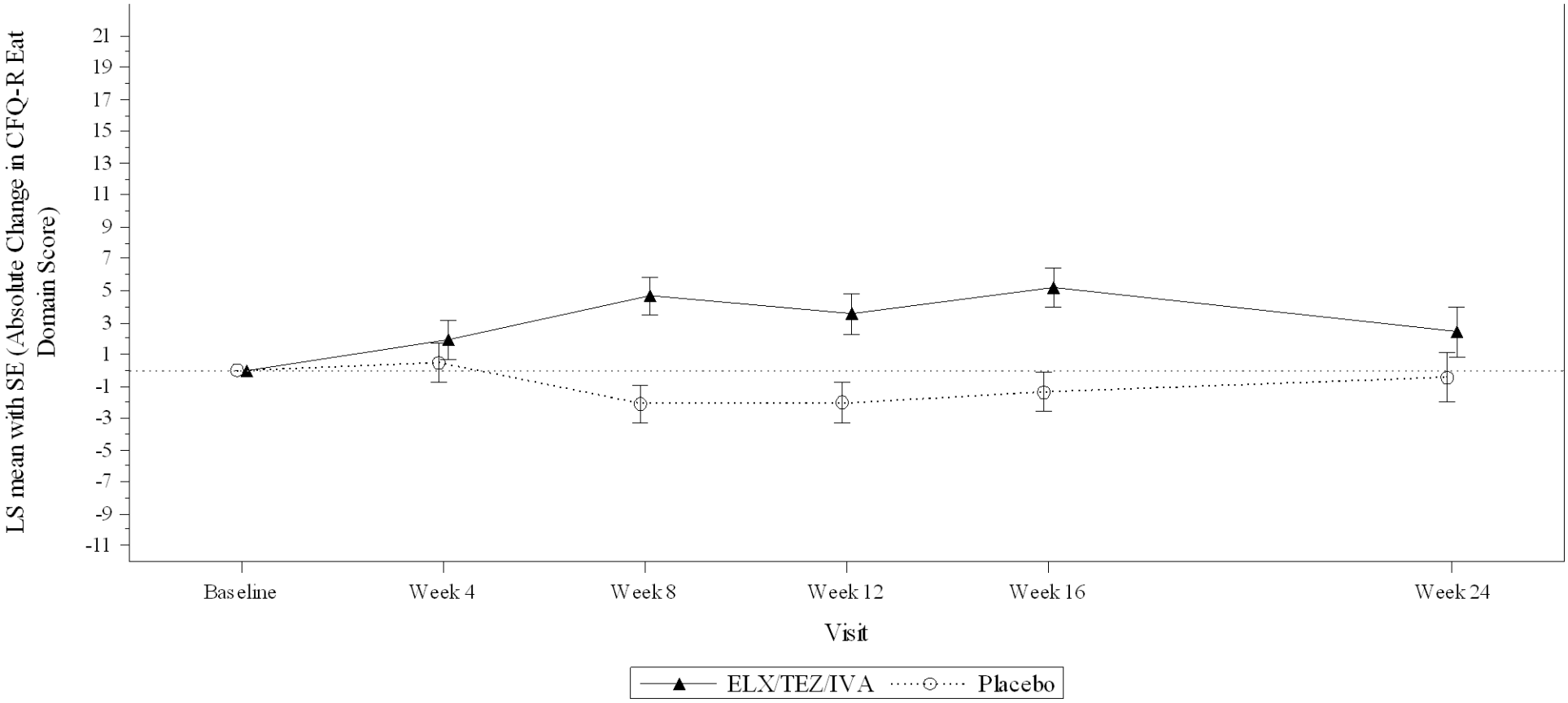
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Region = North America

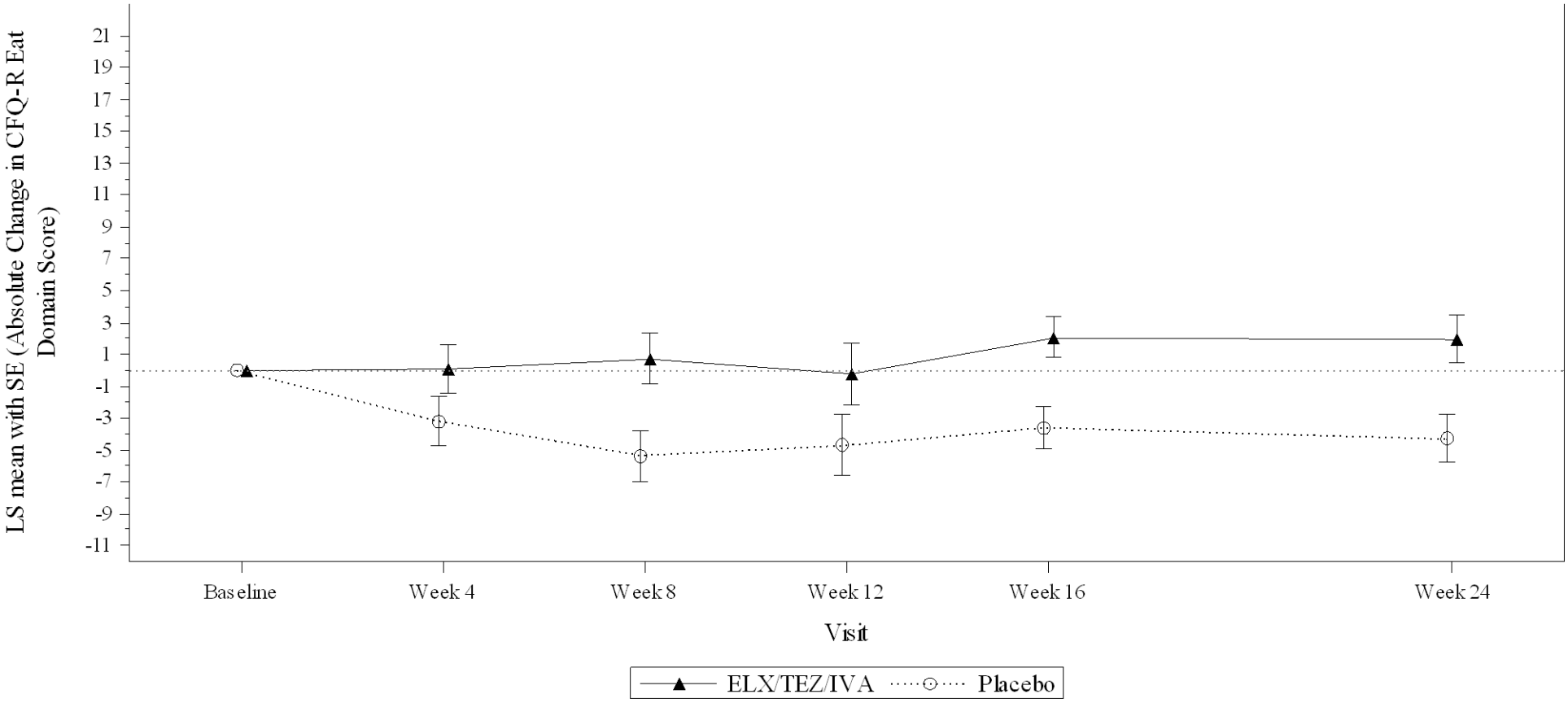
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Eat
Region = Europe (include Australia)

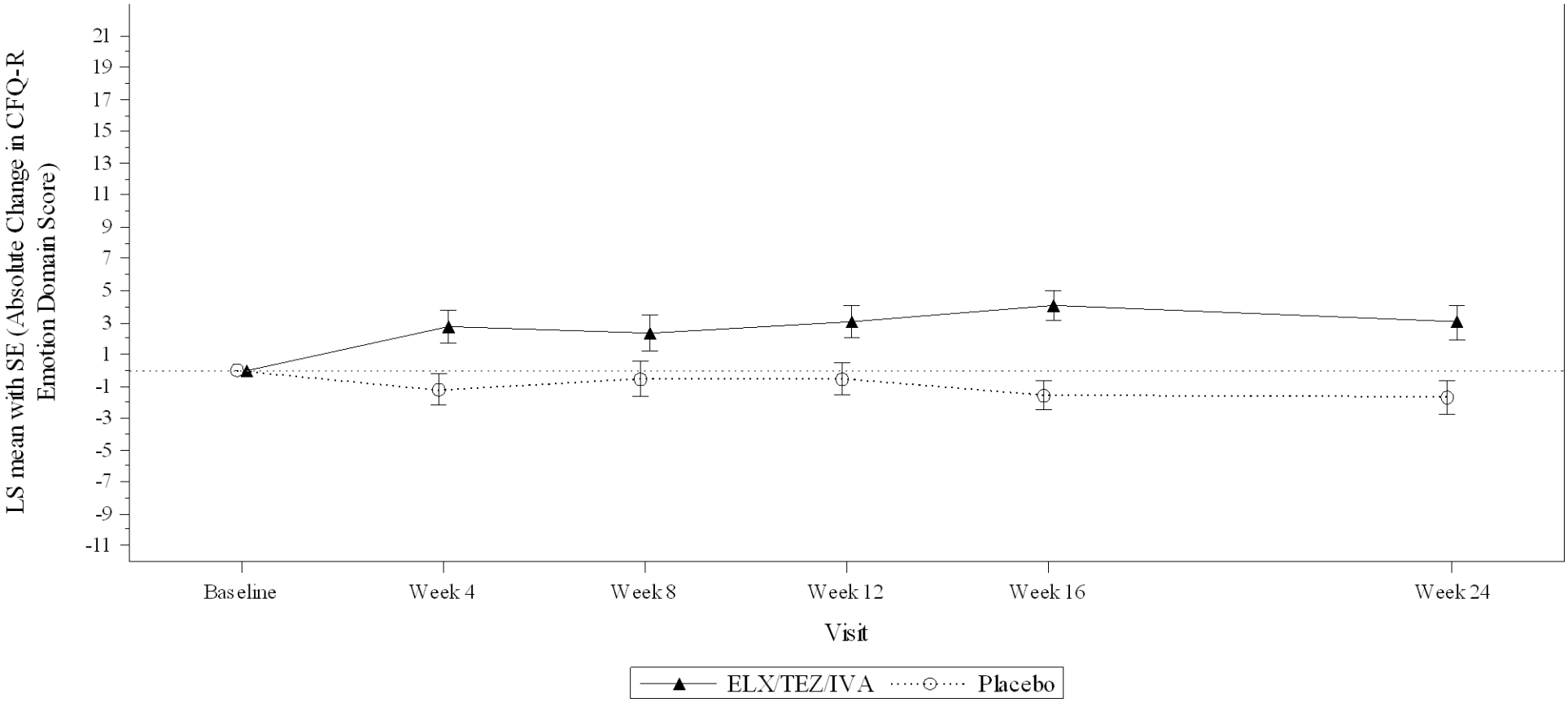
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

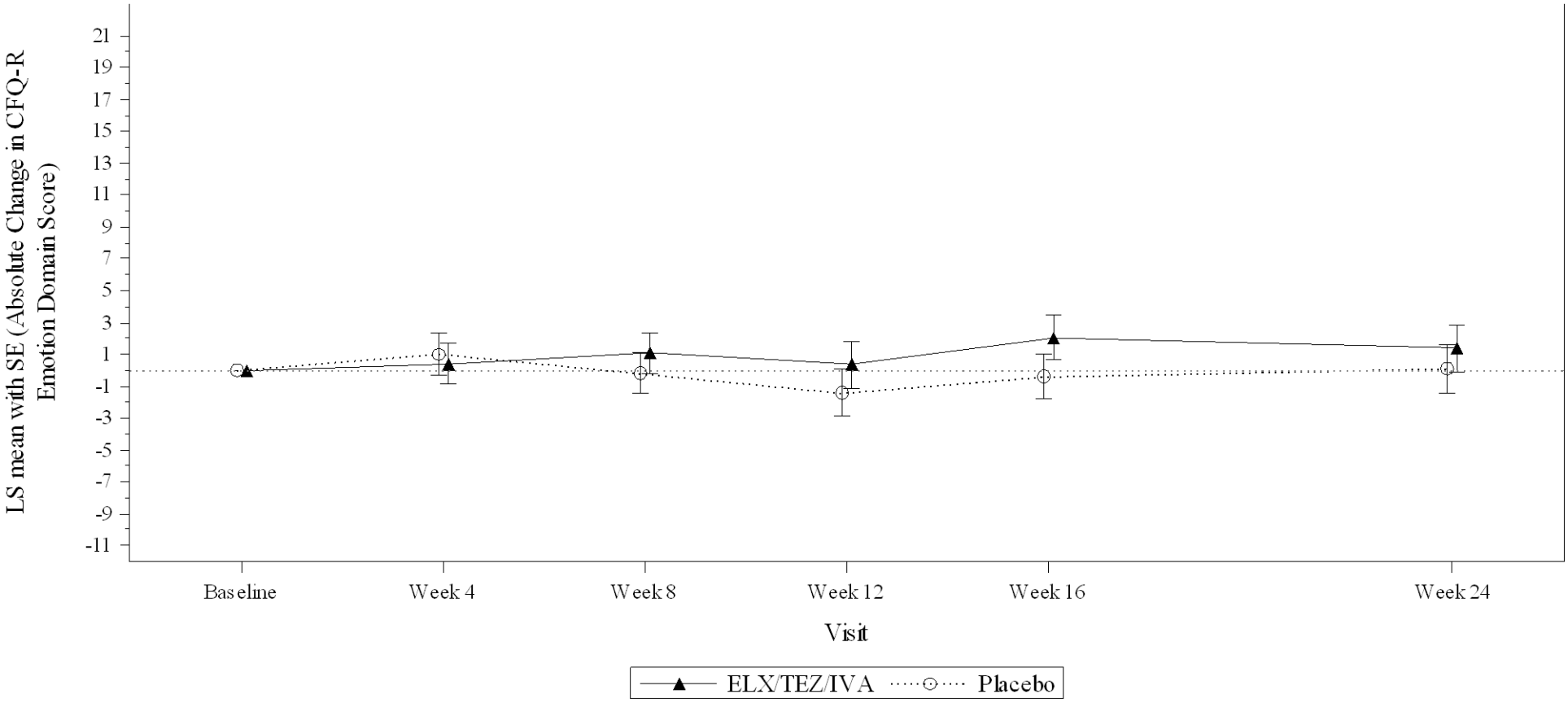
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

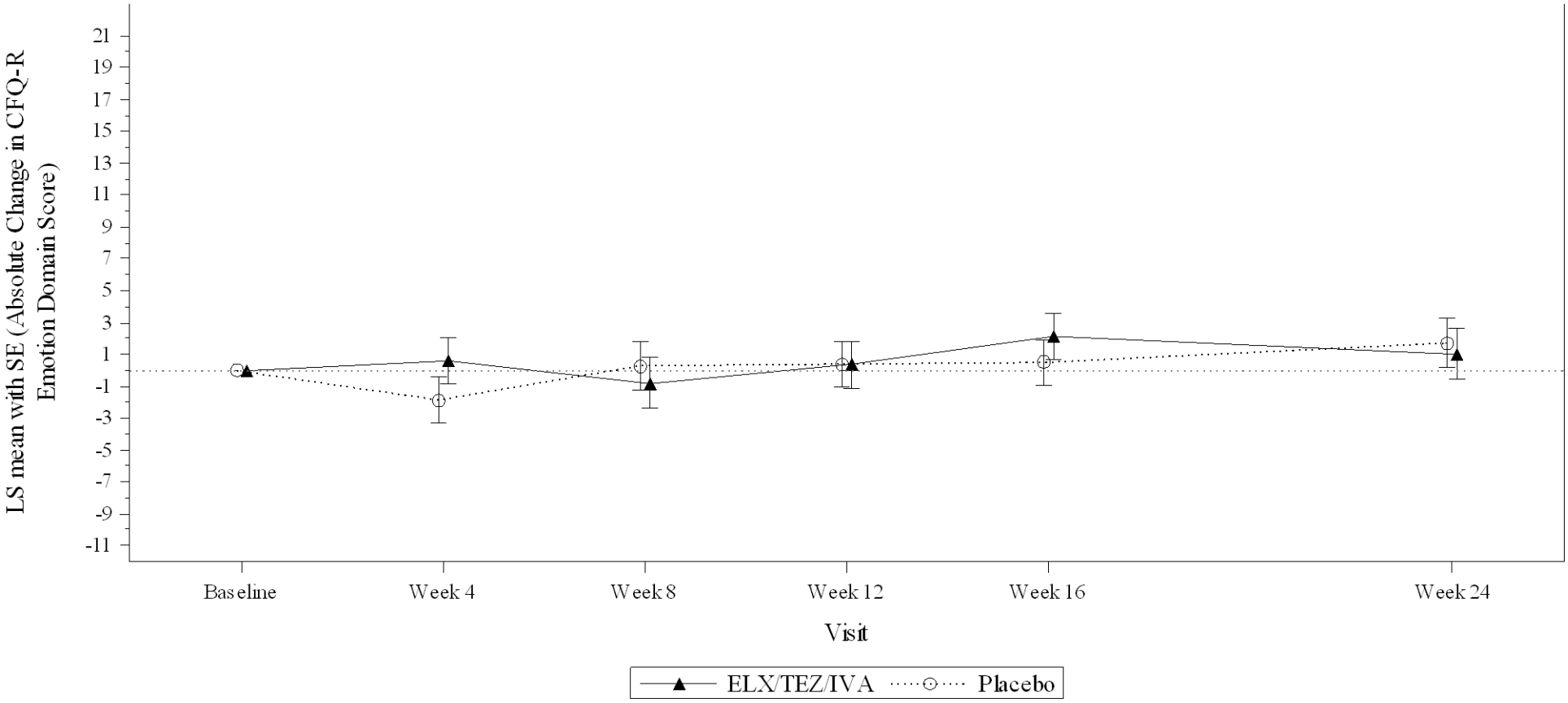
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Age at Screening < 18 years

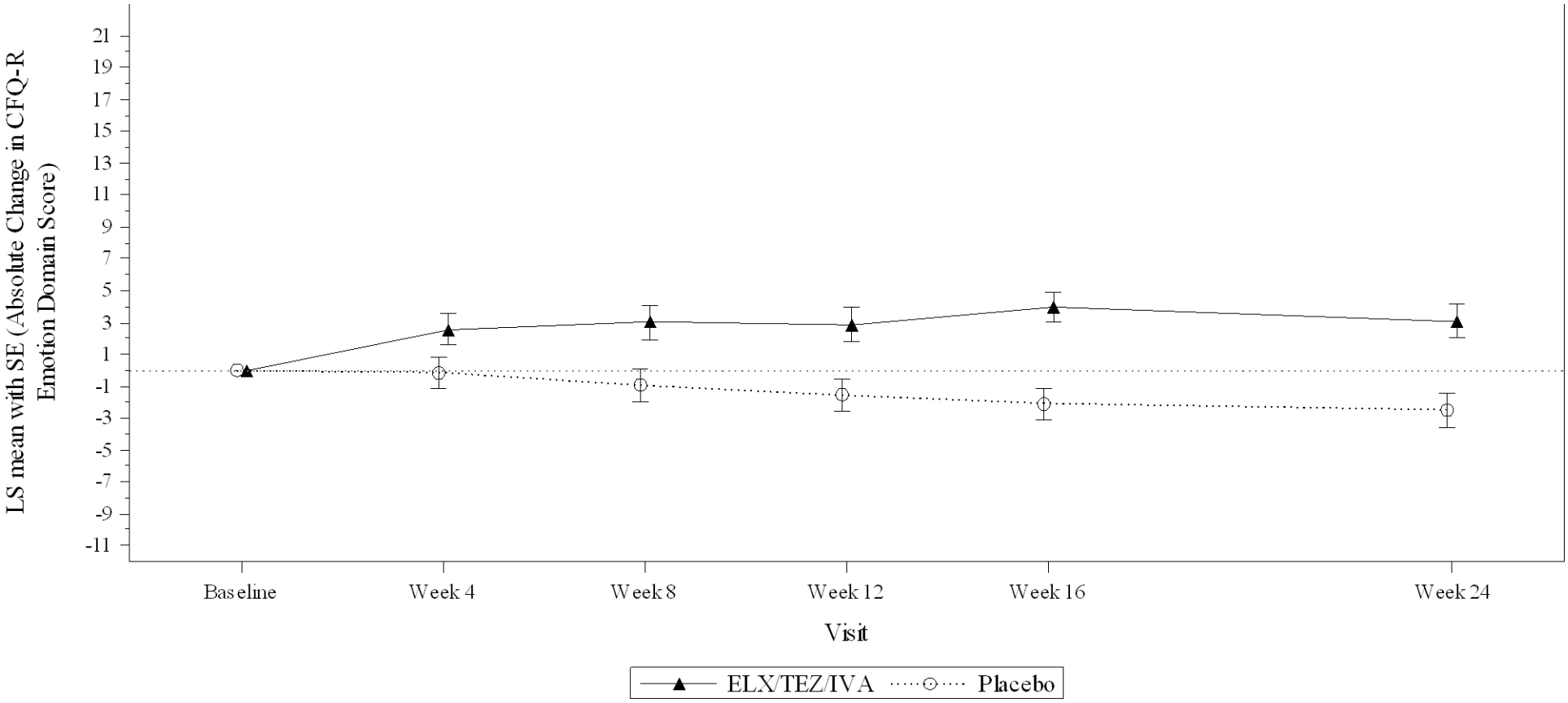
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Age at Screening ≥ 18 years

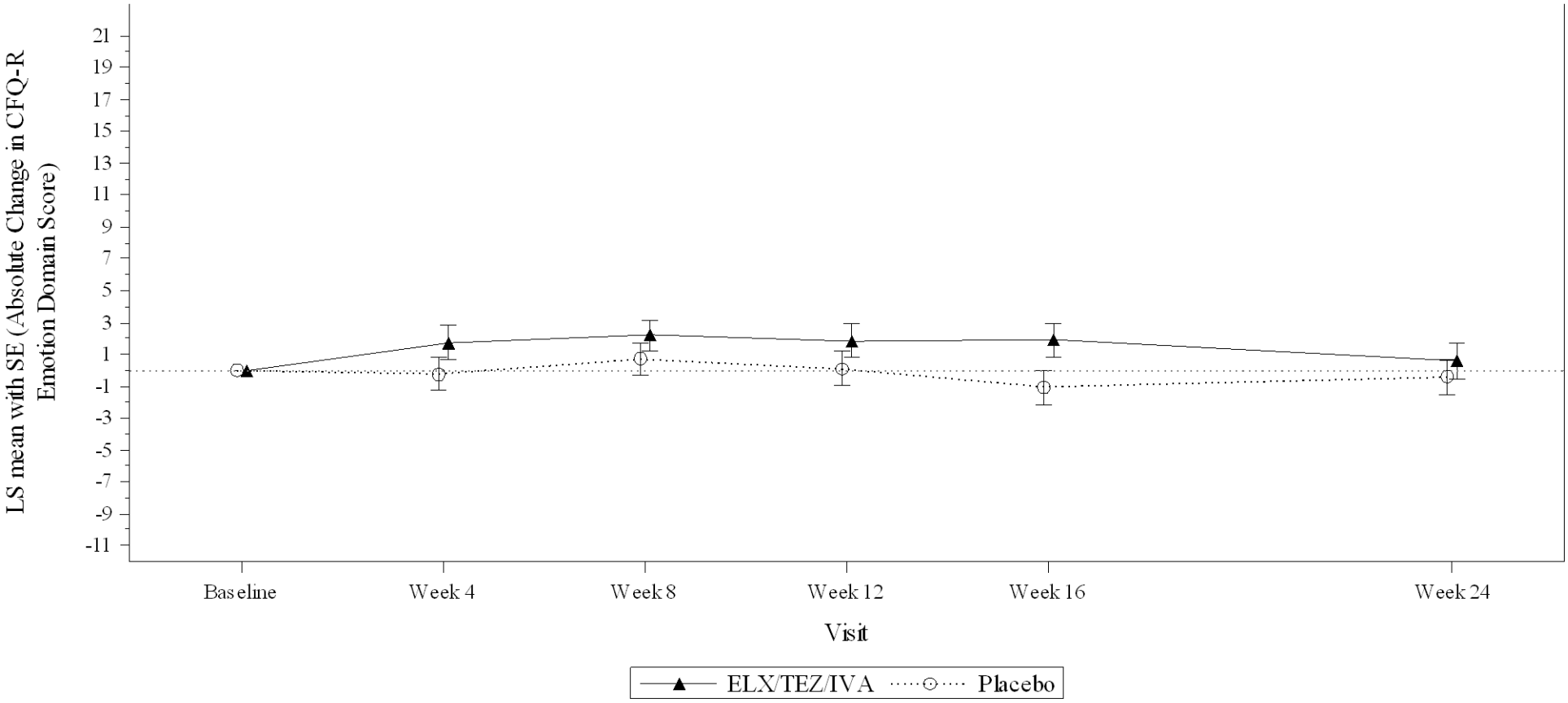
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

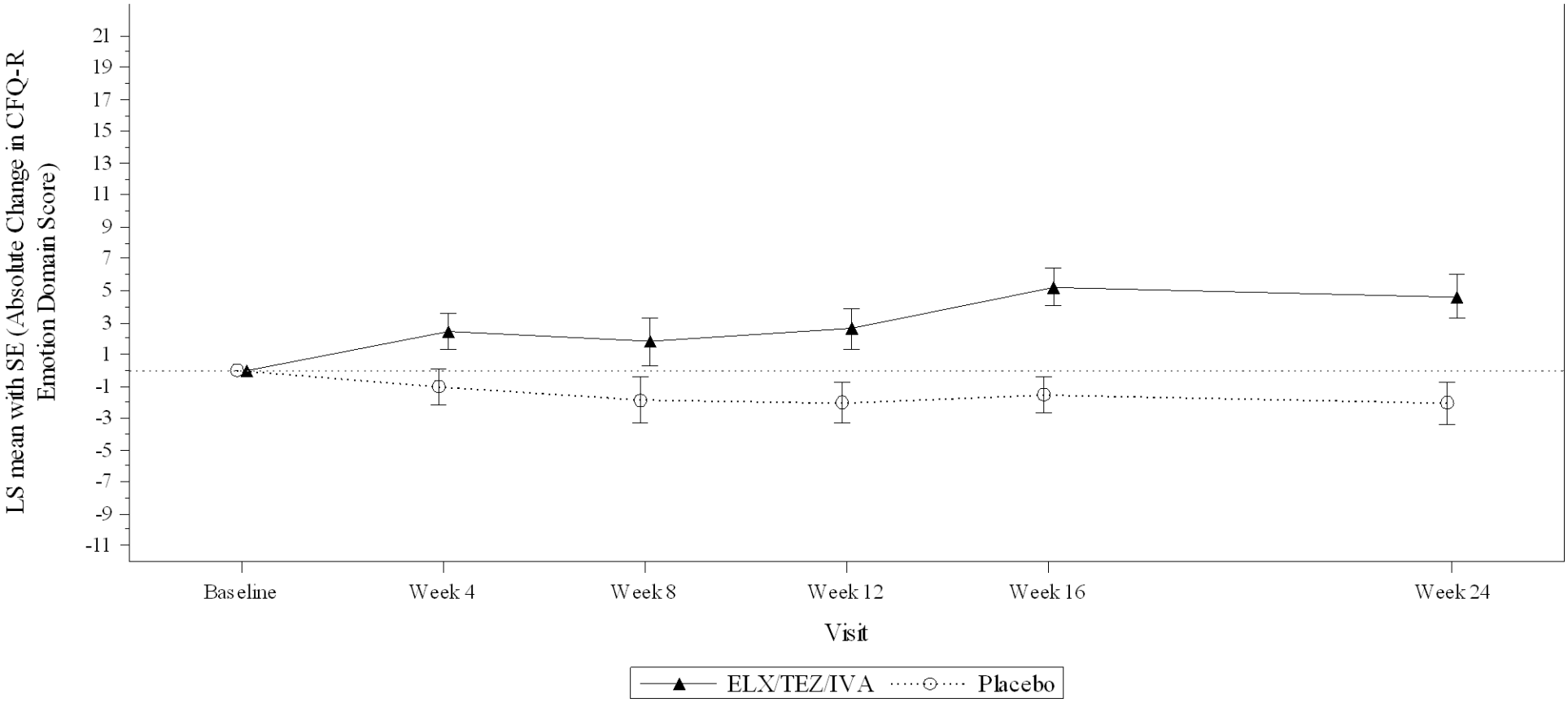
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

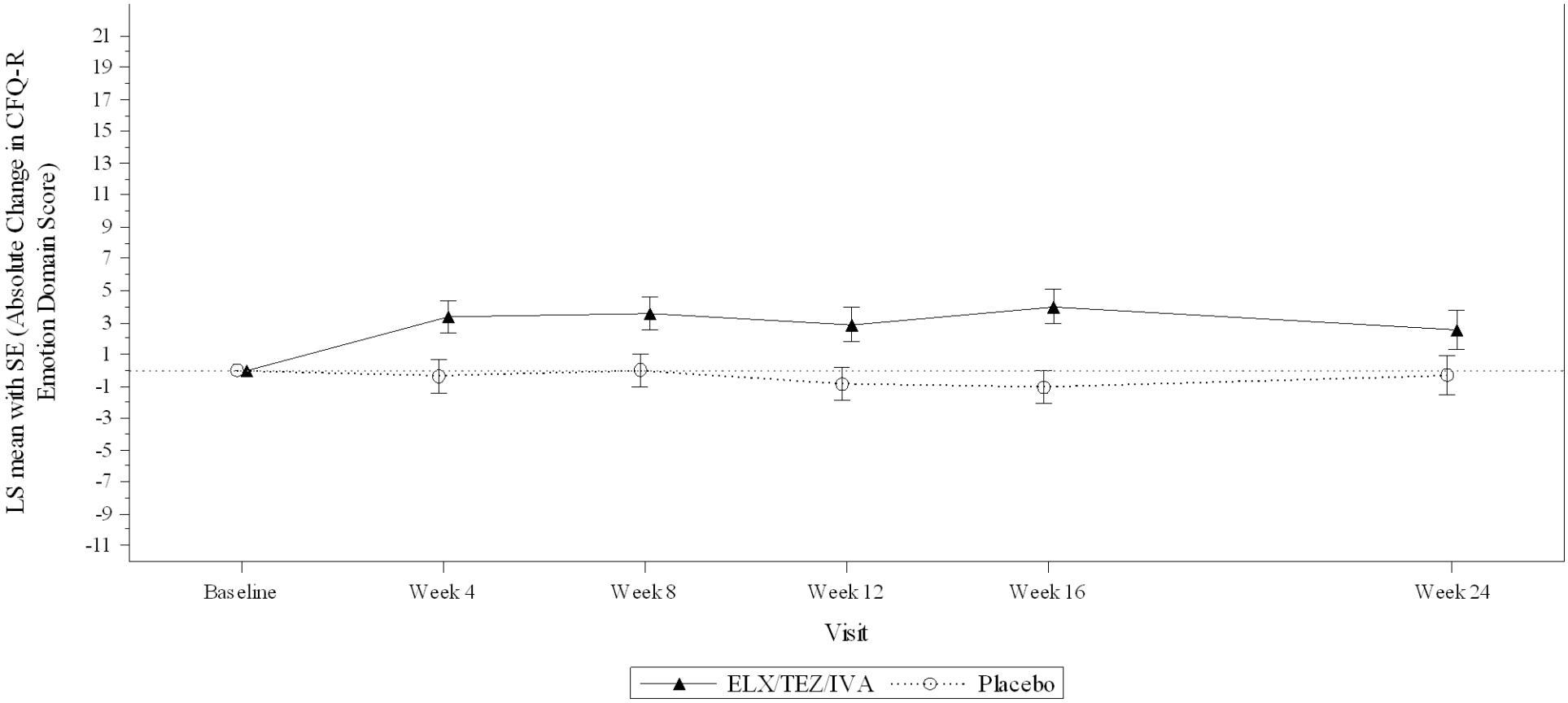
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Region = North America

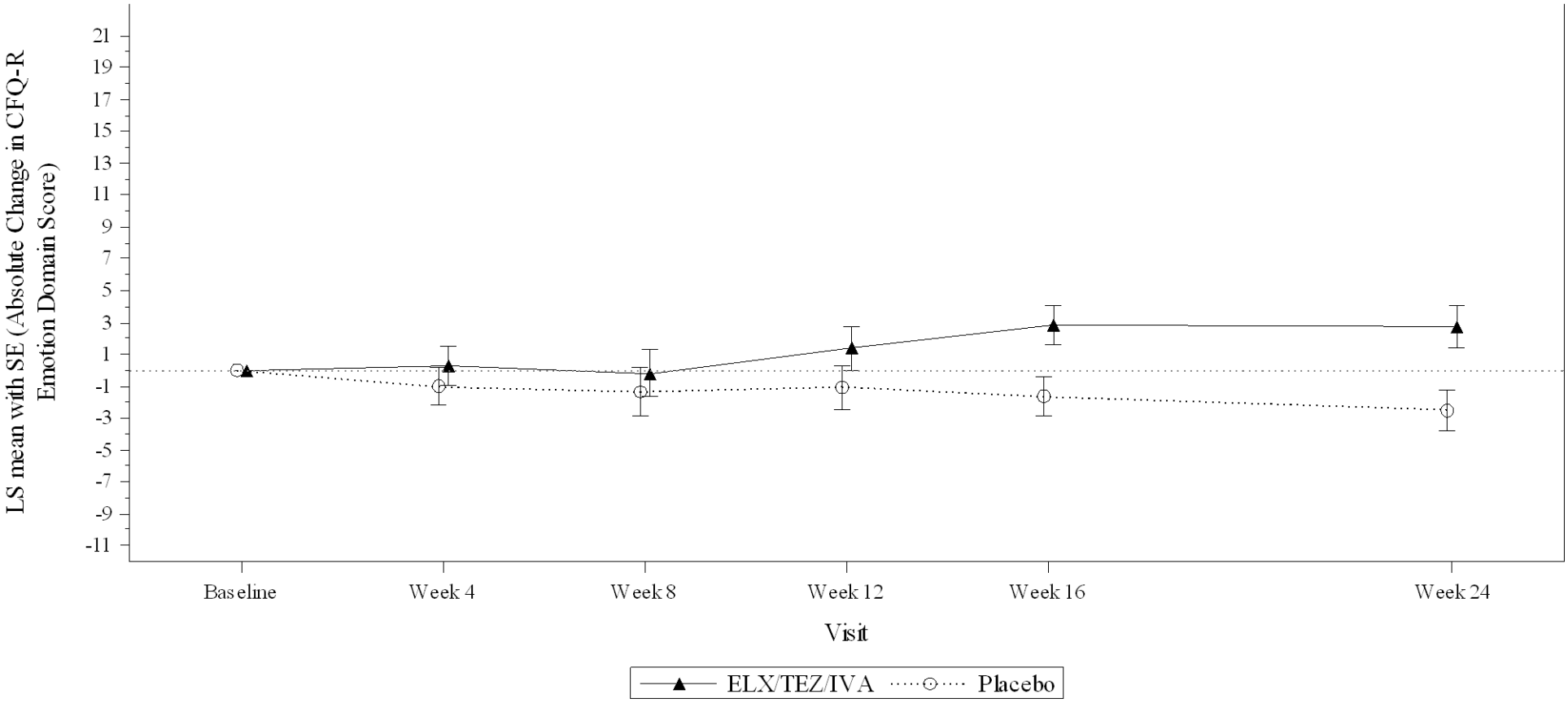
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Region = Europe (include Australia)

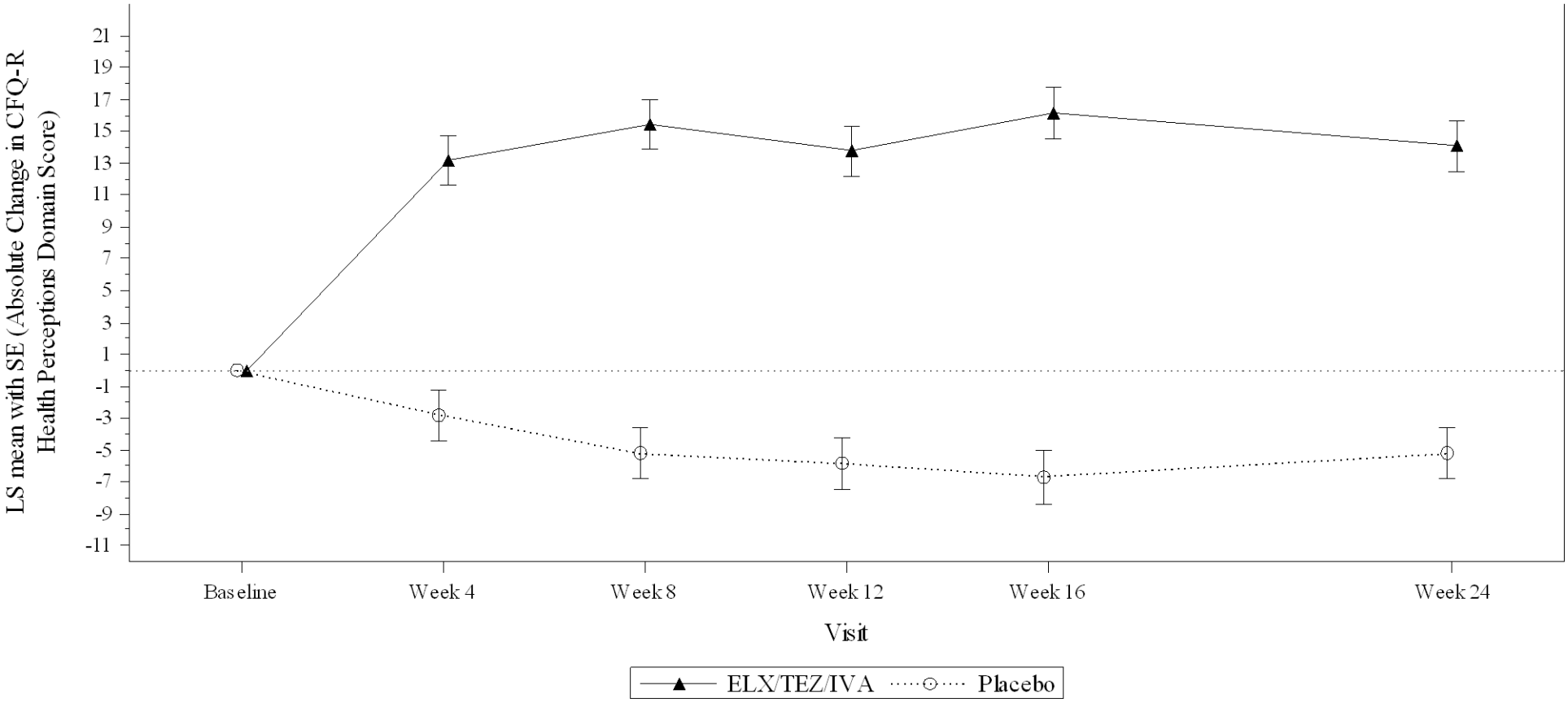
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

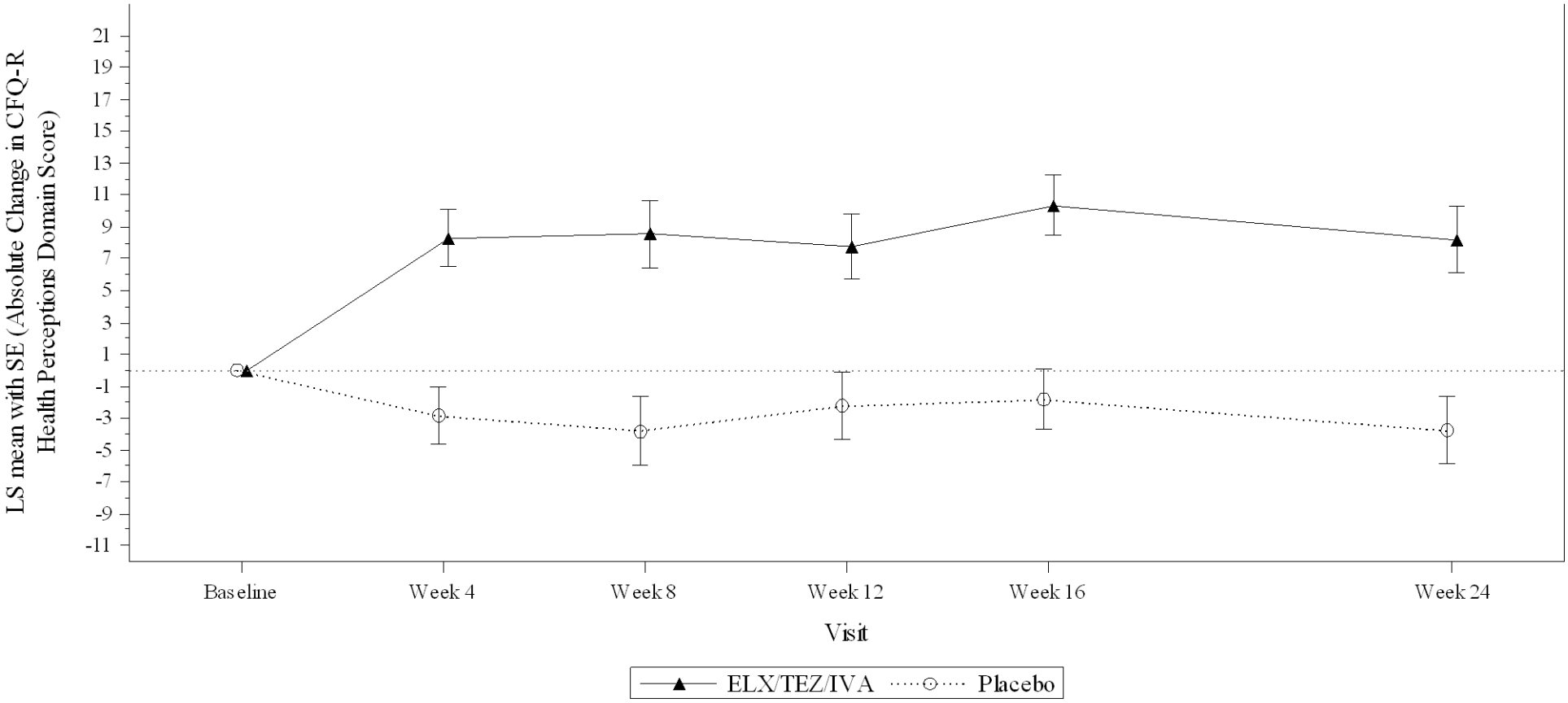
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

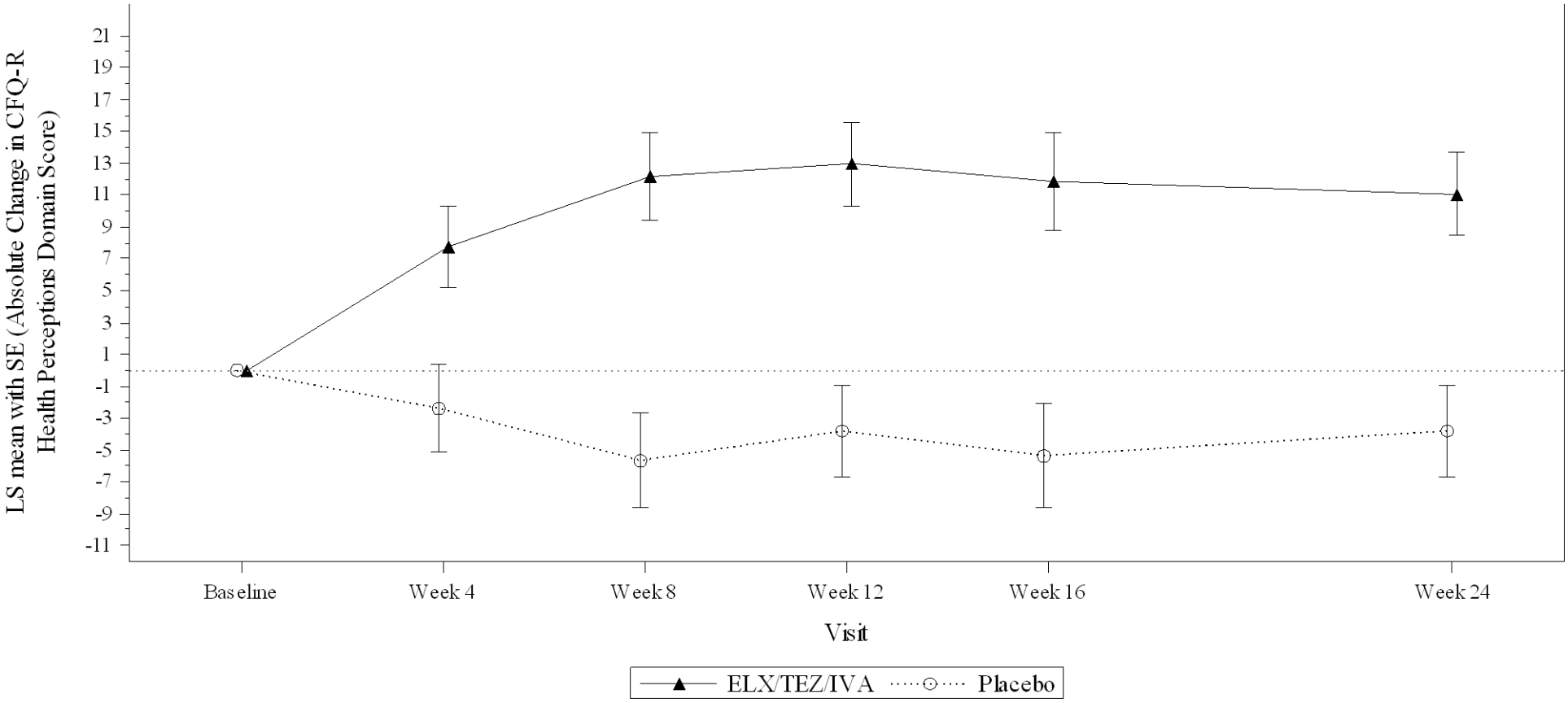
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 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

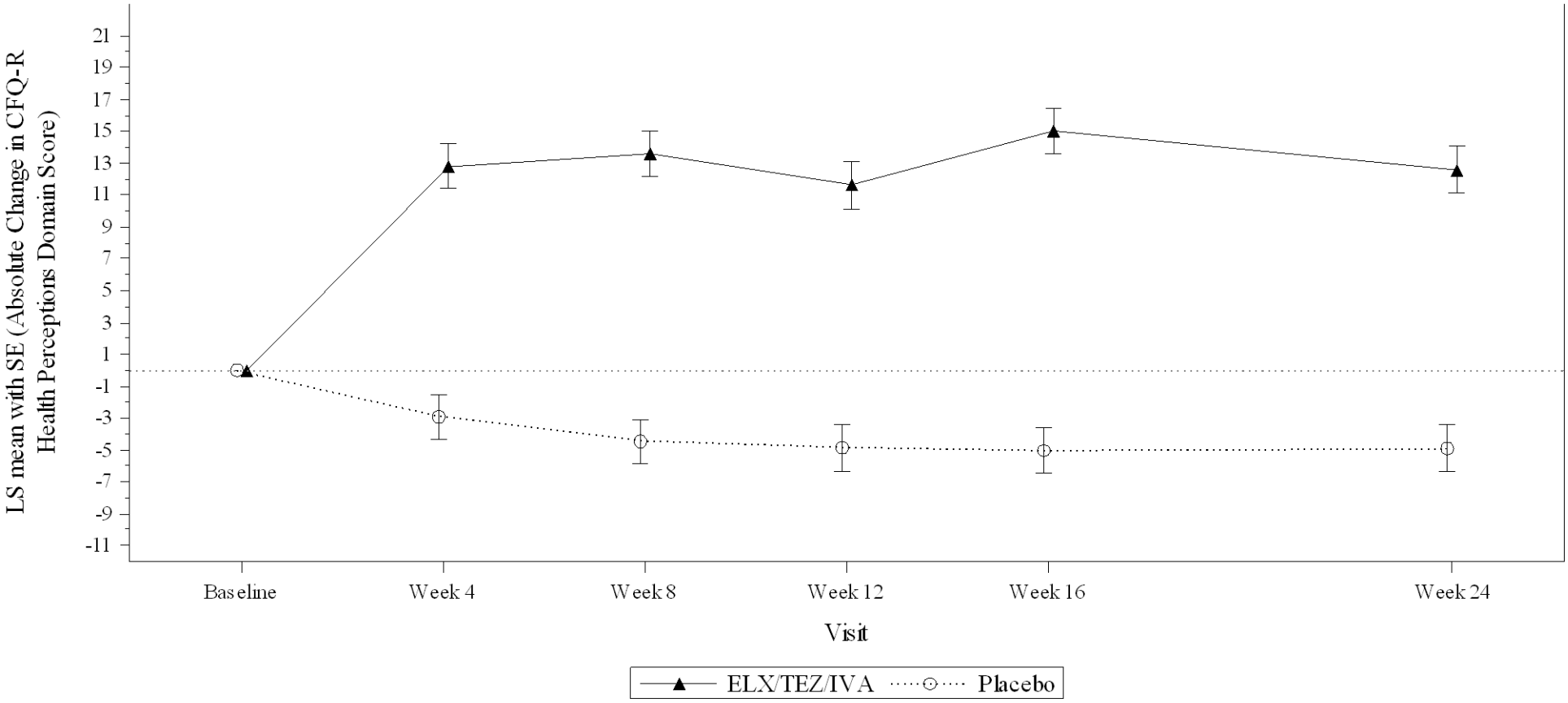
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 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

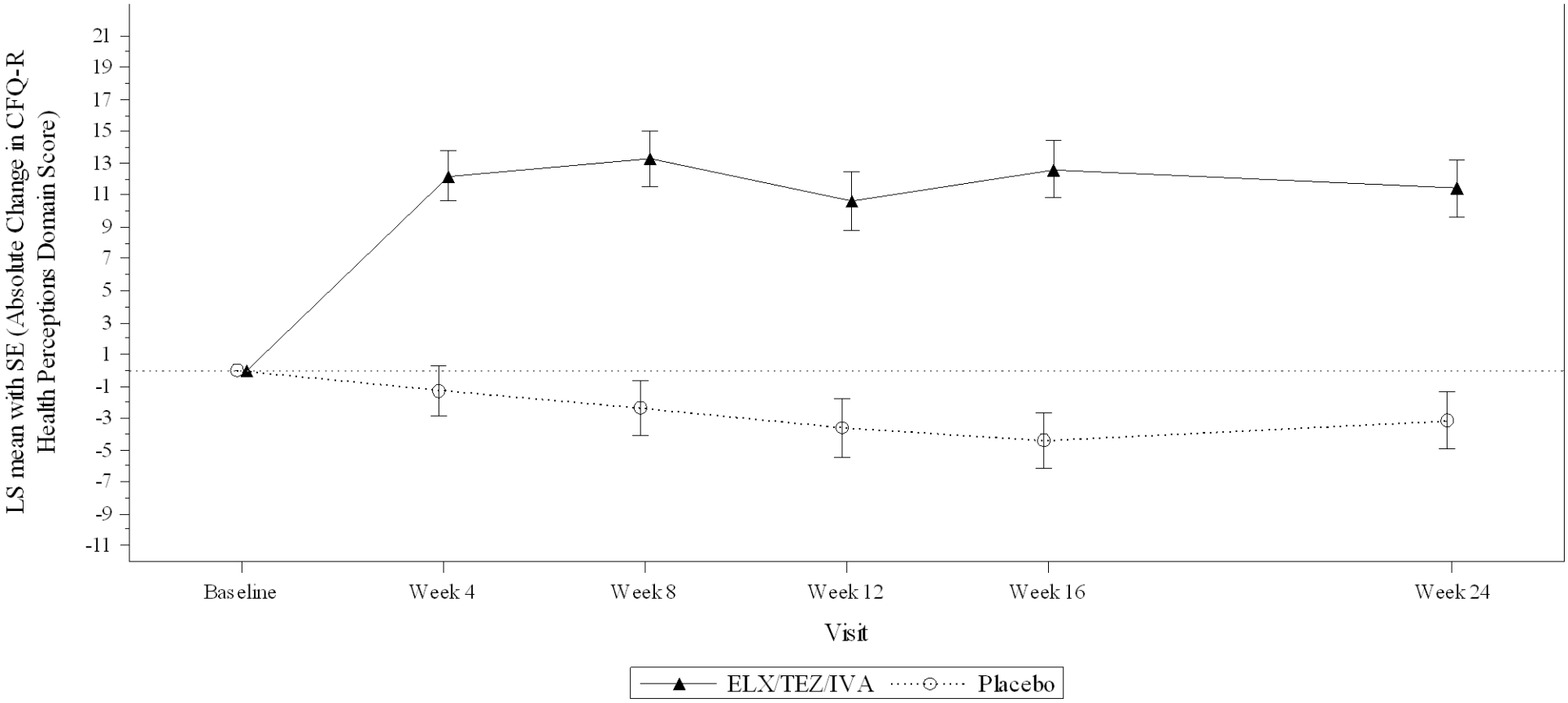
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male

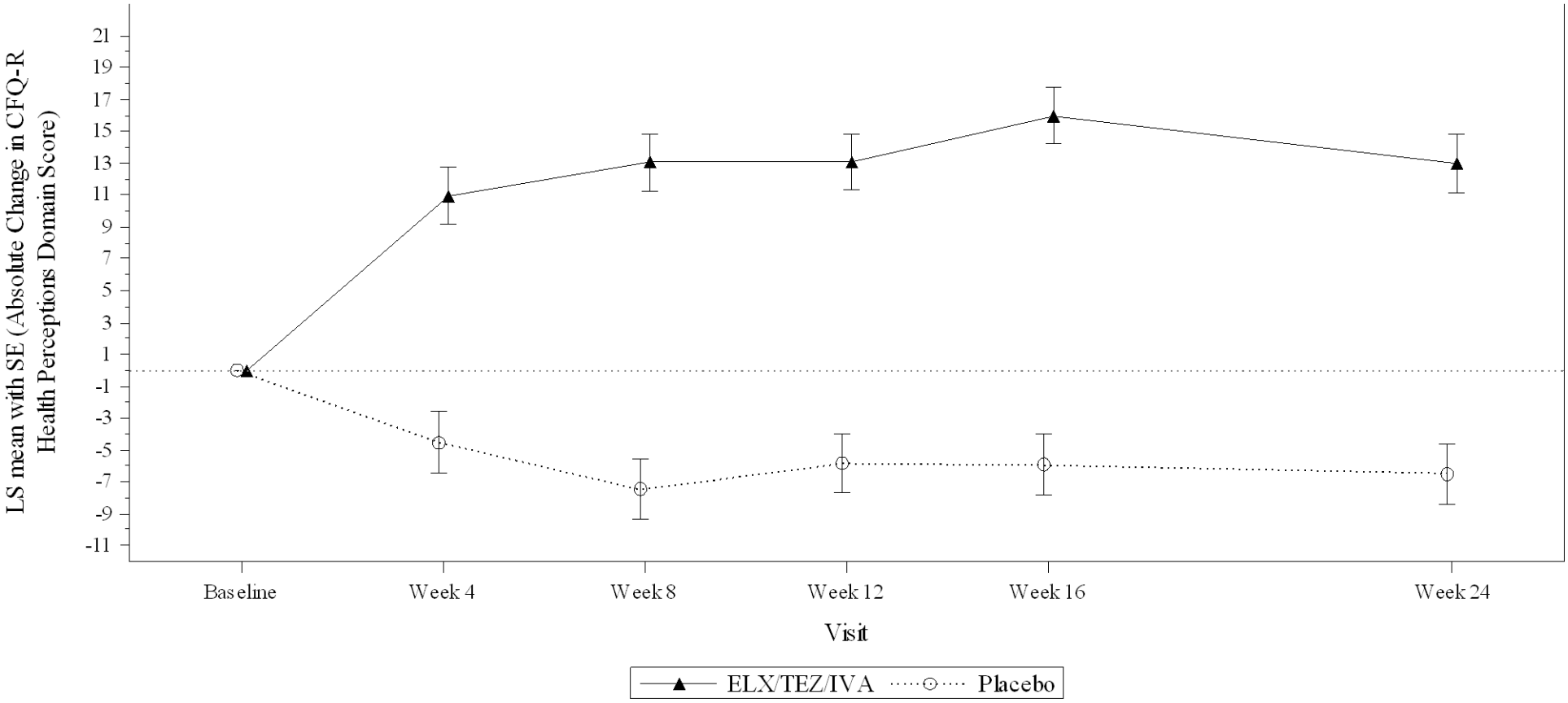
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female

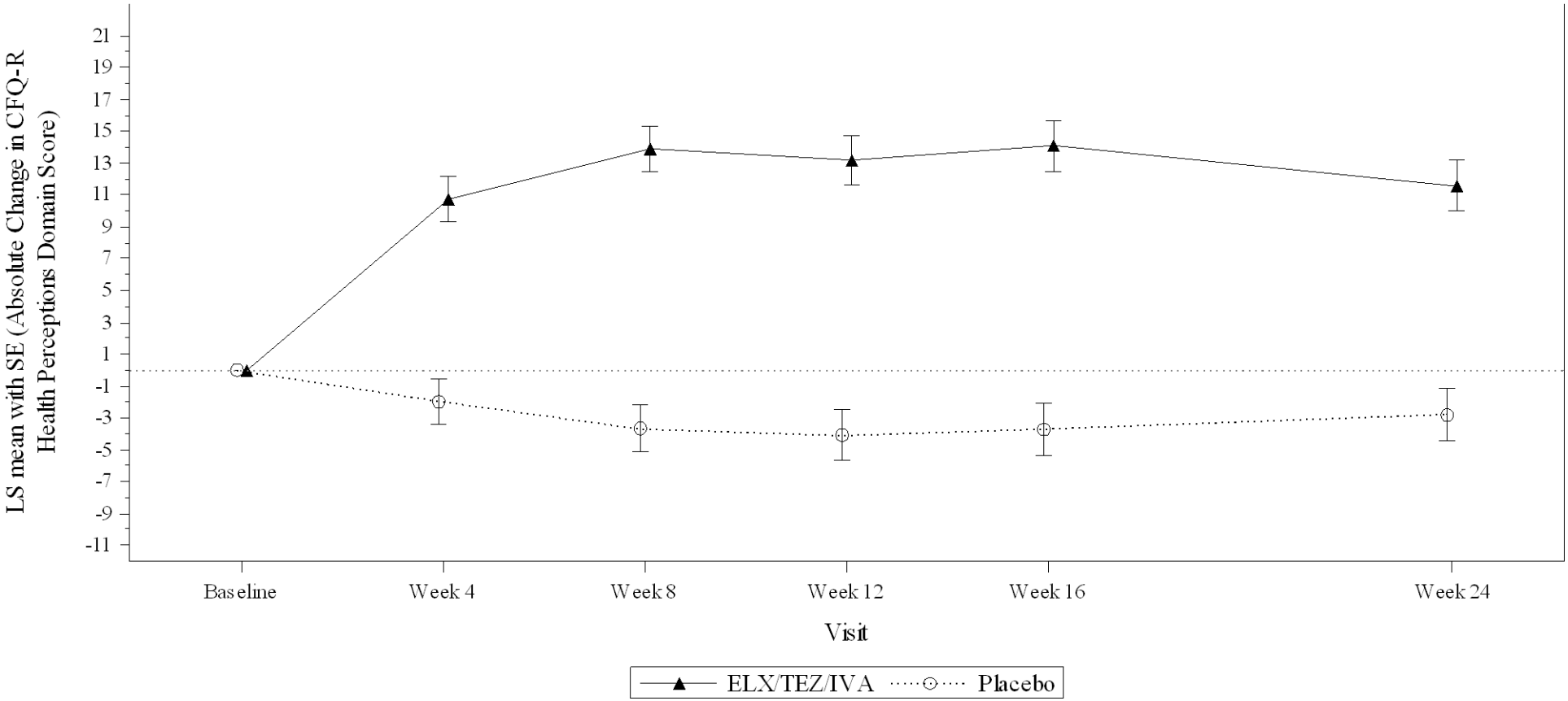
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Region = North America

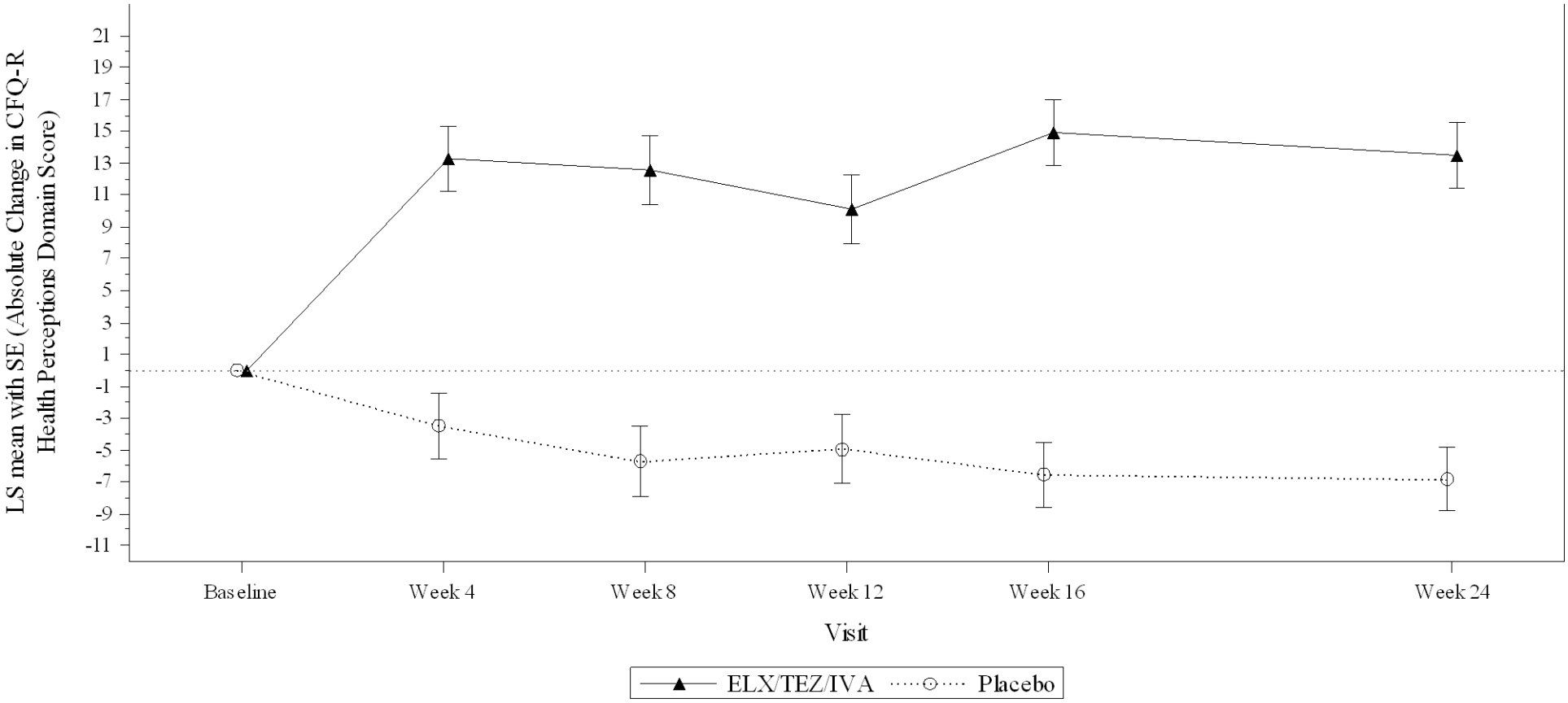
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Region = Europe (include Australia)

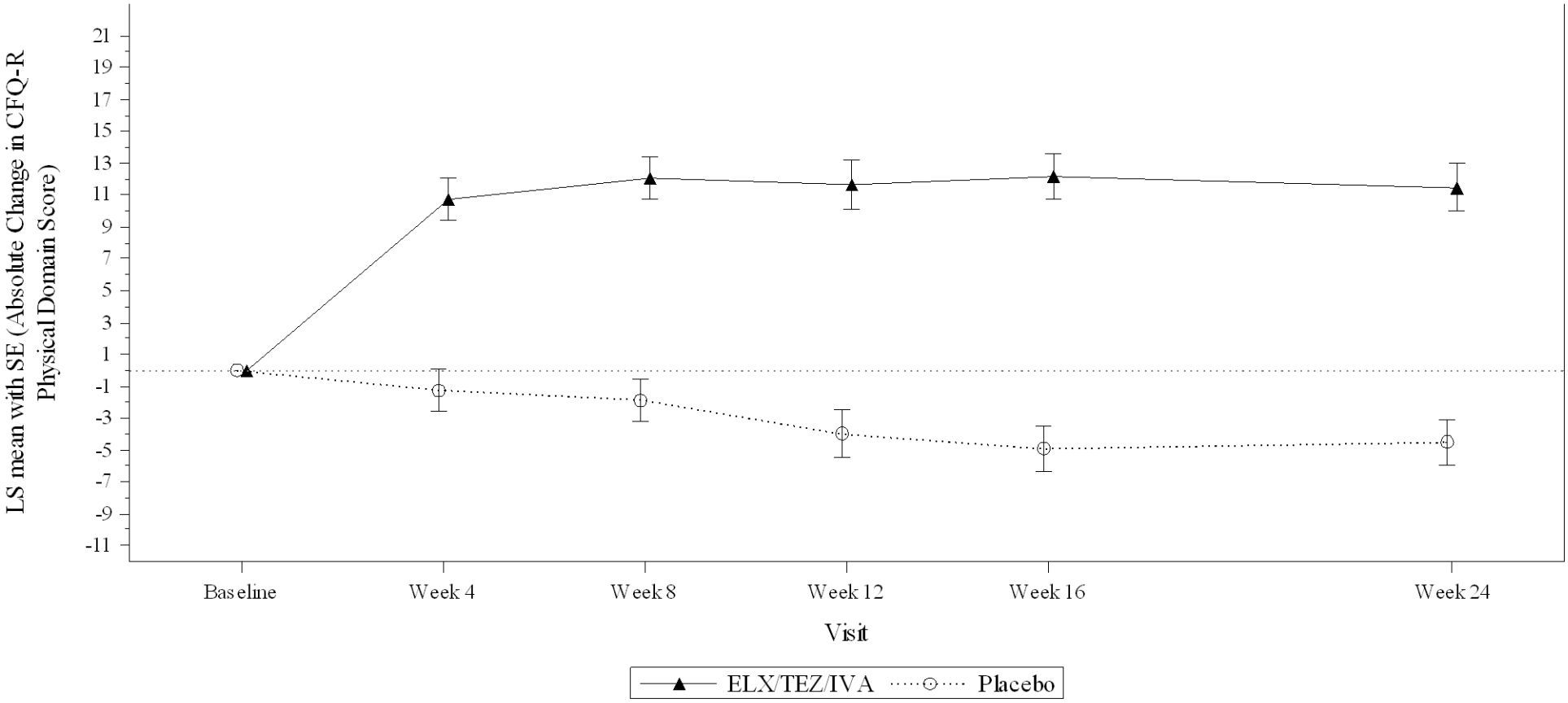
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

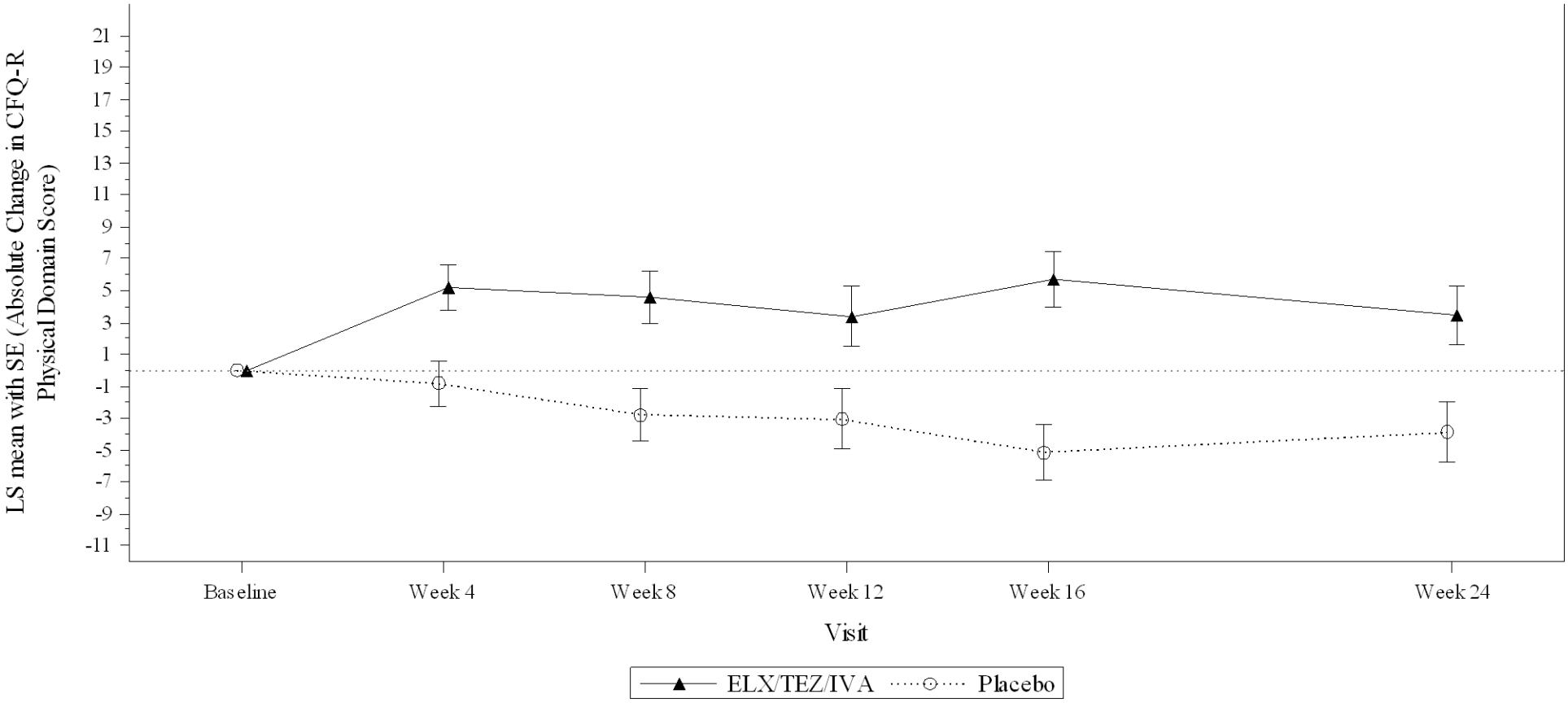
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

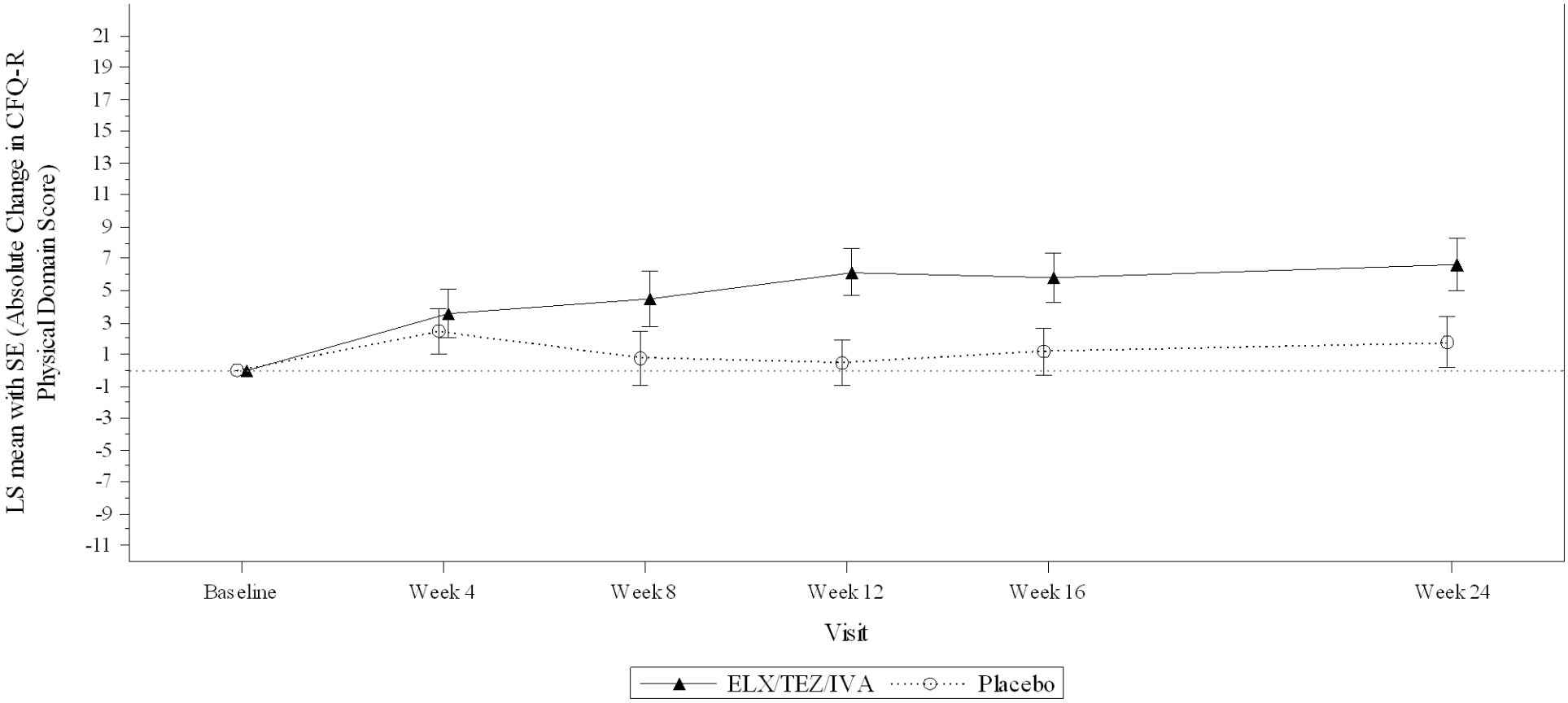
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Age at Screening < 18 years

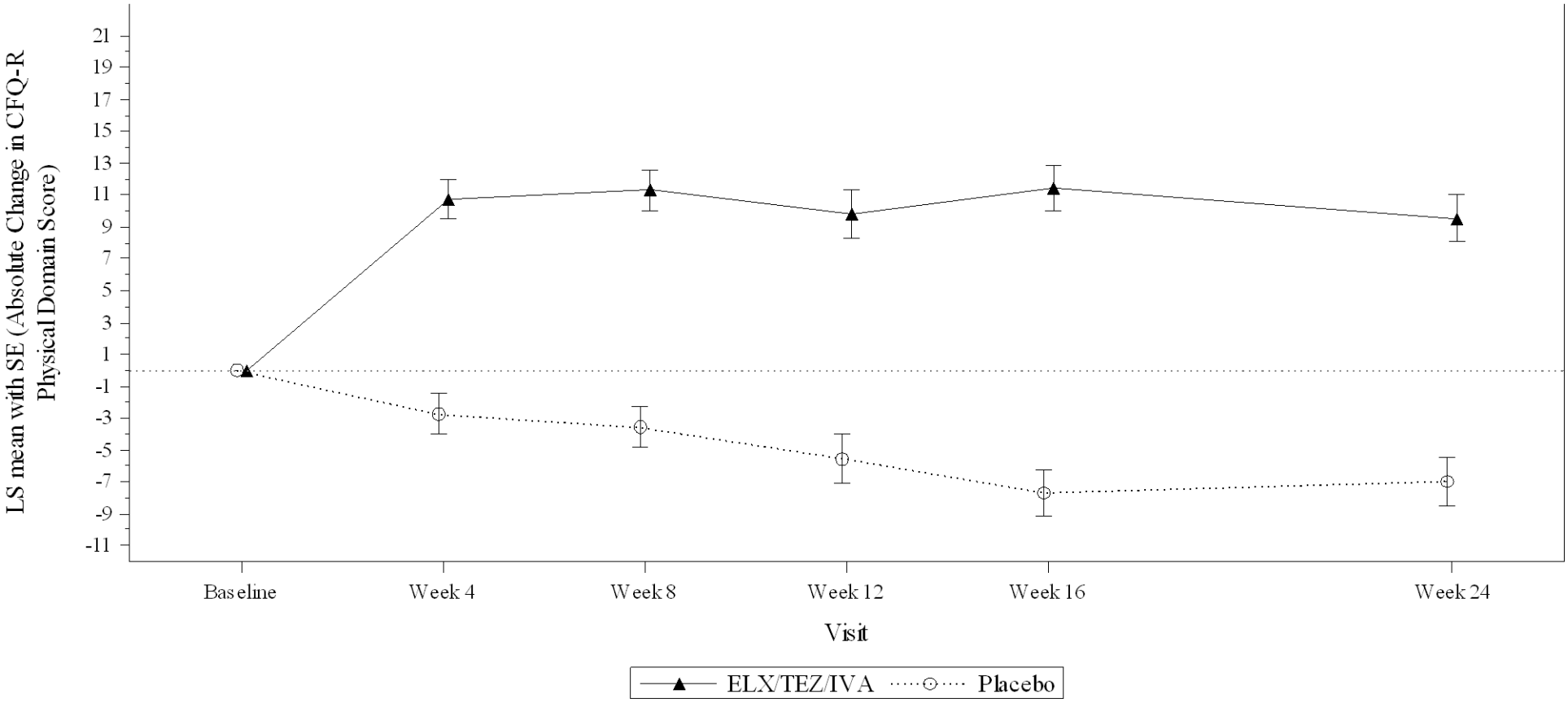
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Age at Screening ≥ 18 years

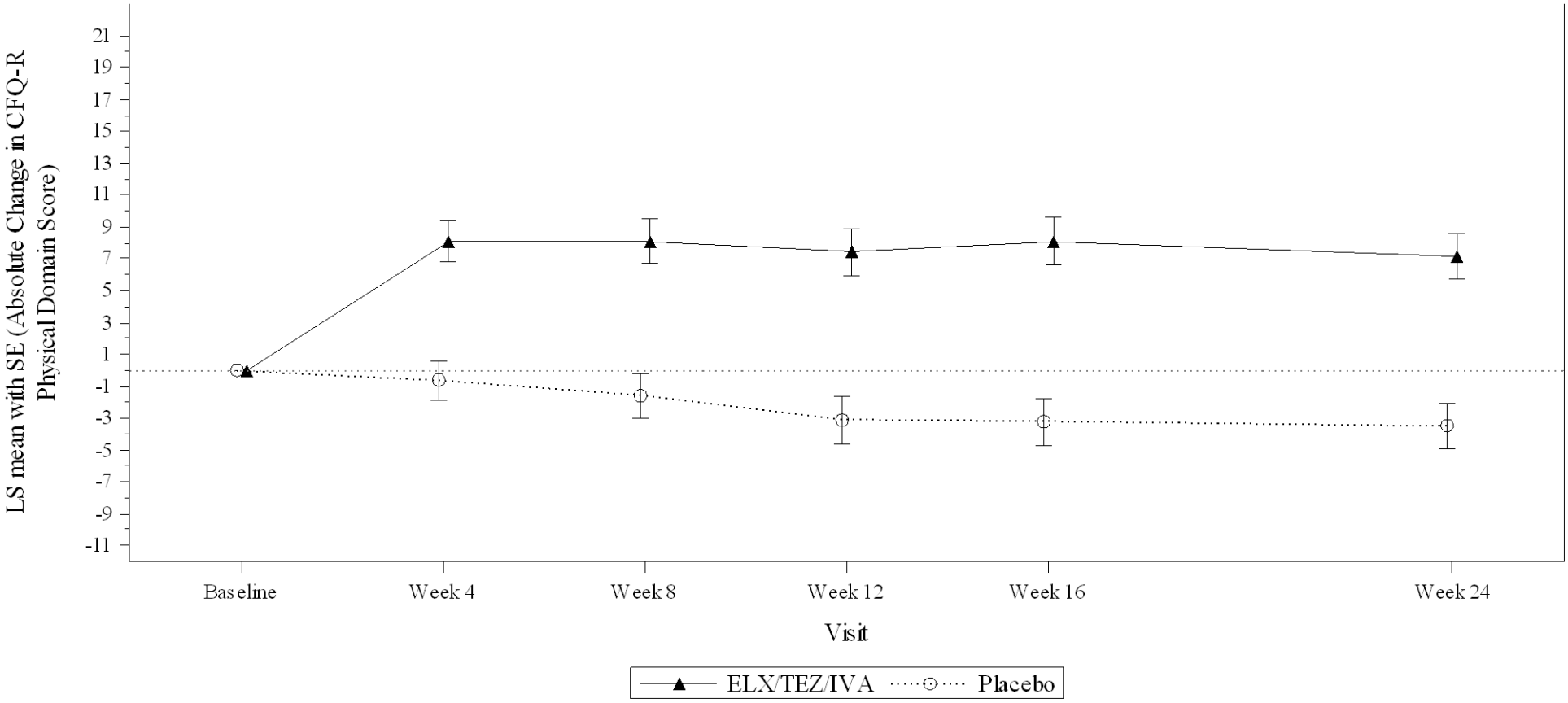
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

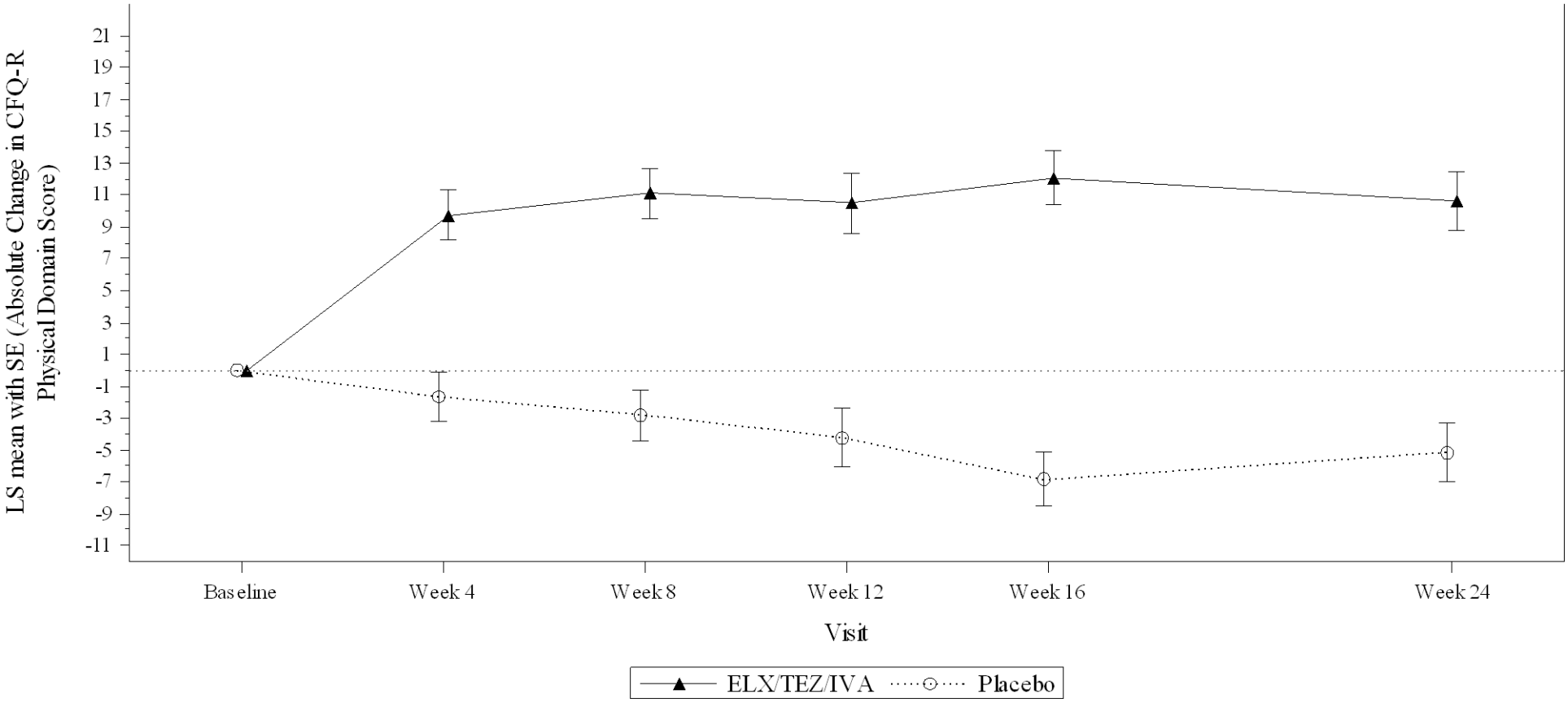
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

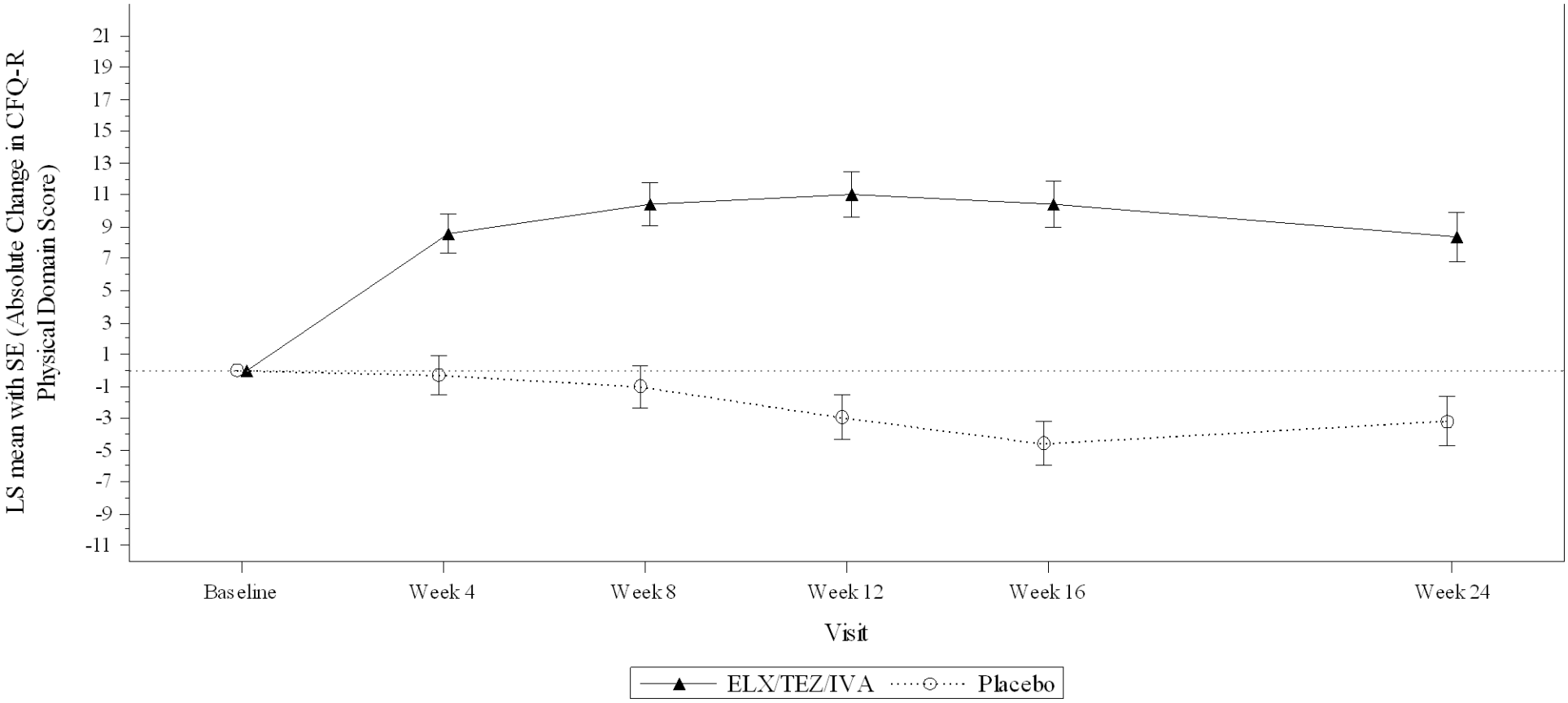
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Region = North America

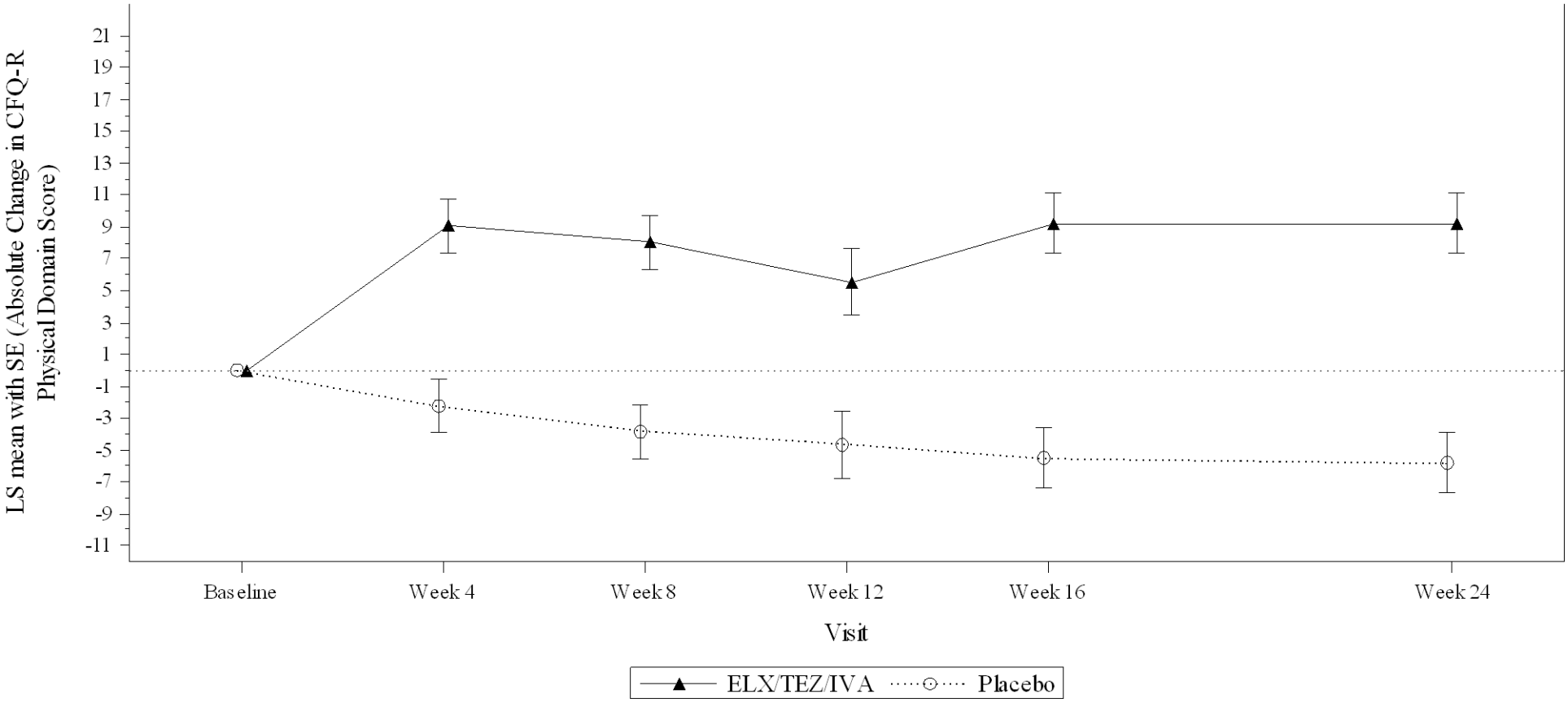
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Physical
Region = Europe (include Australia)

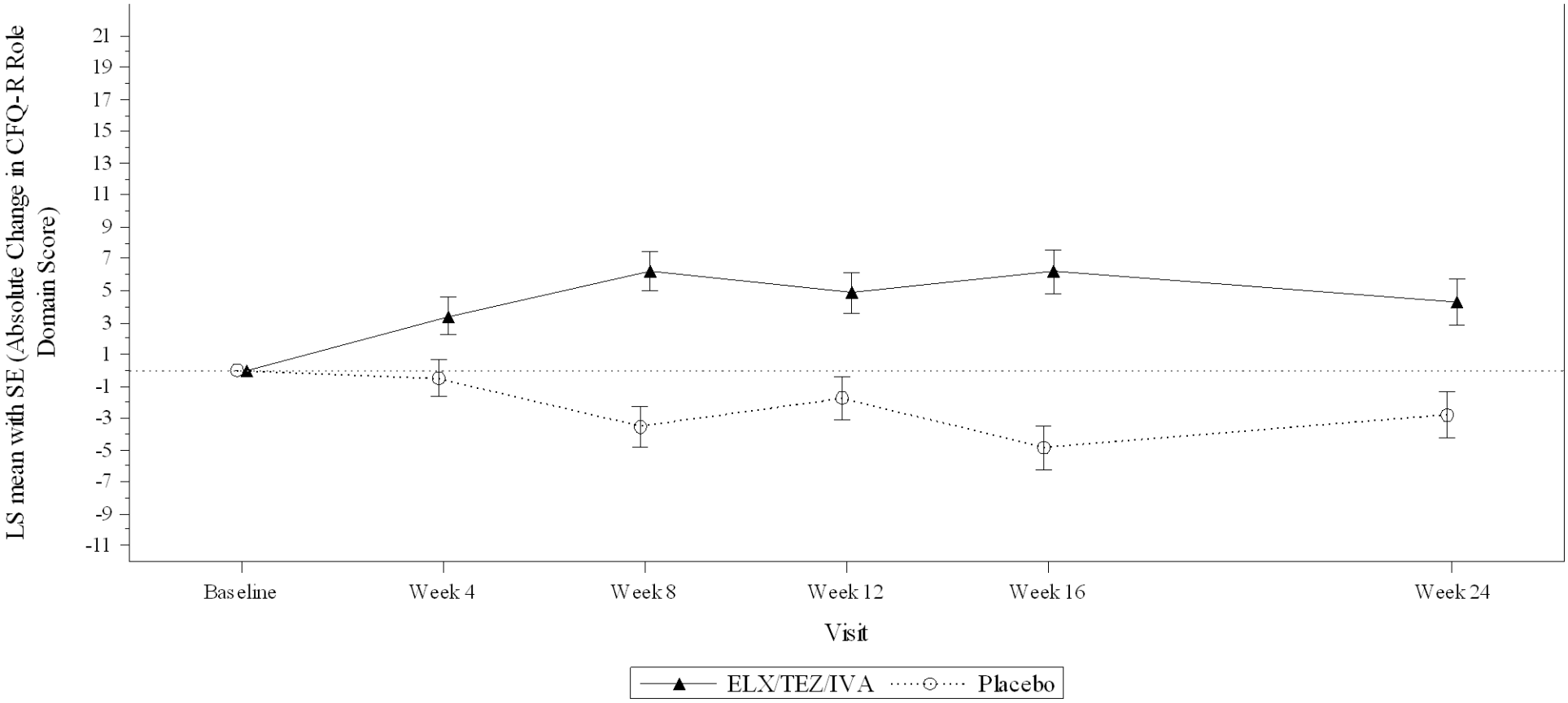
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

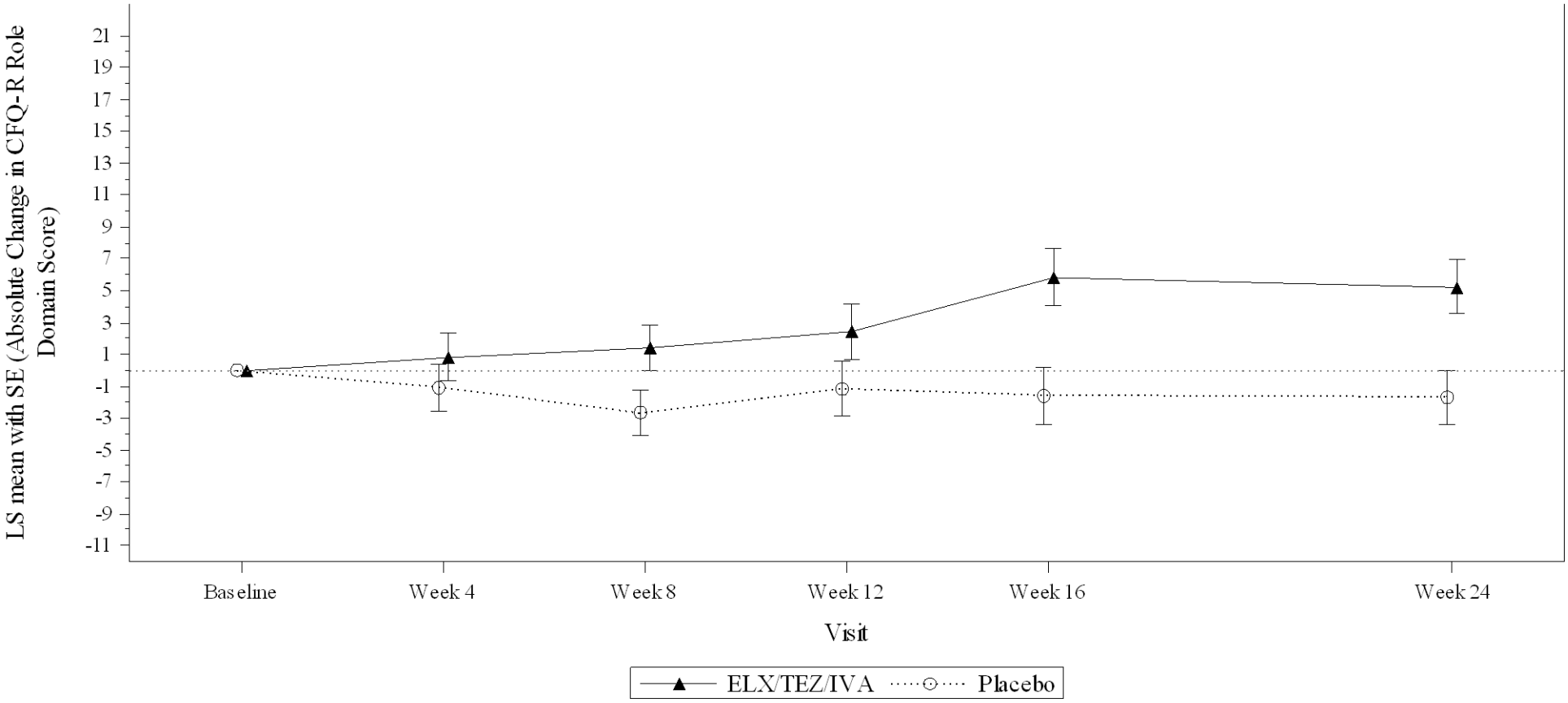
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

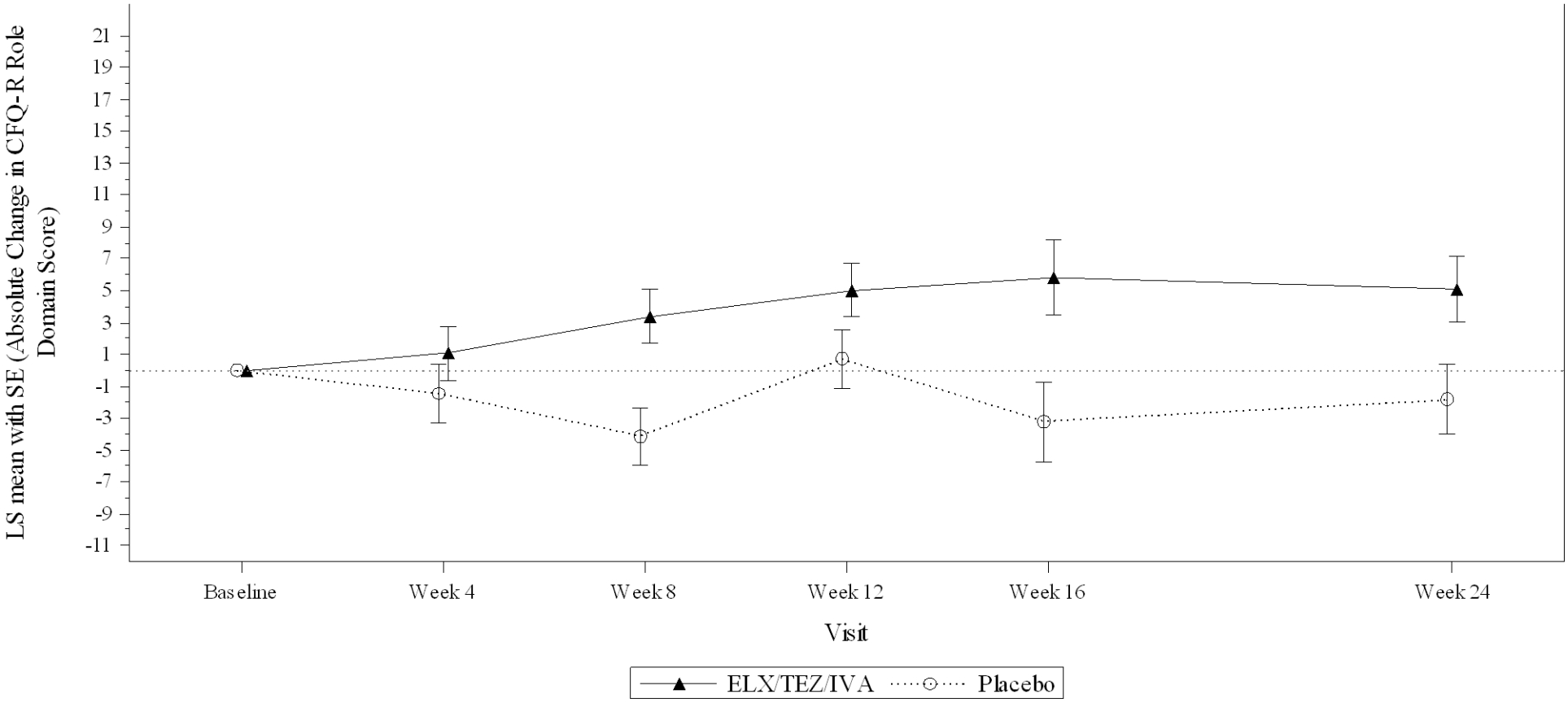
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Age at Screening < 18 years

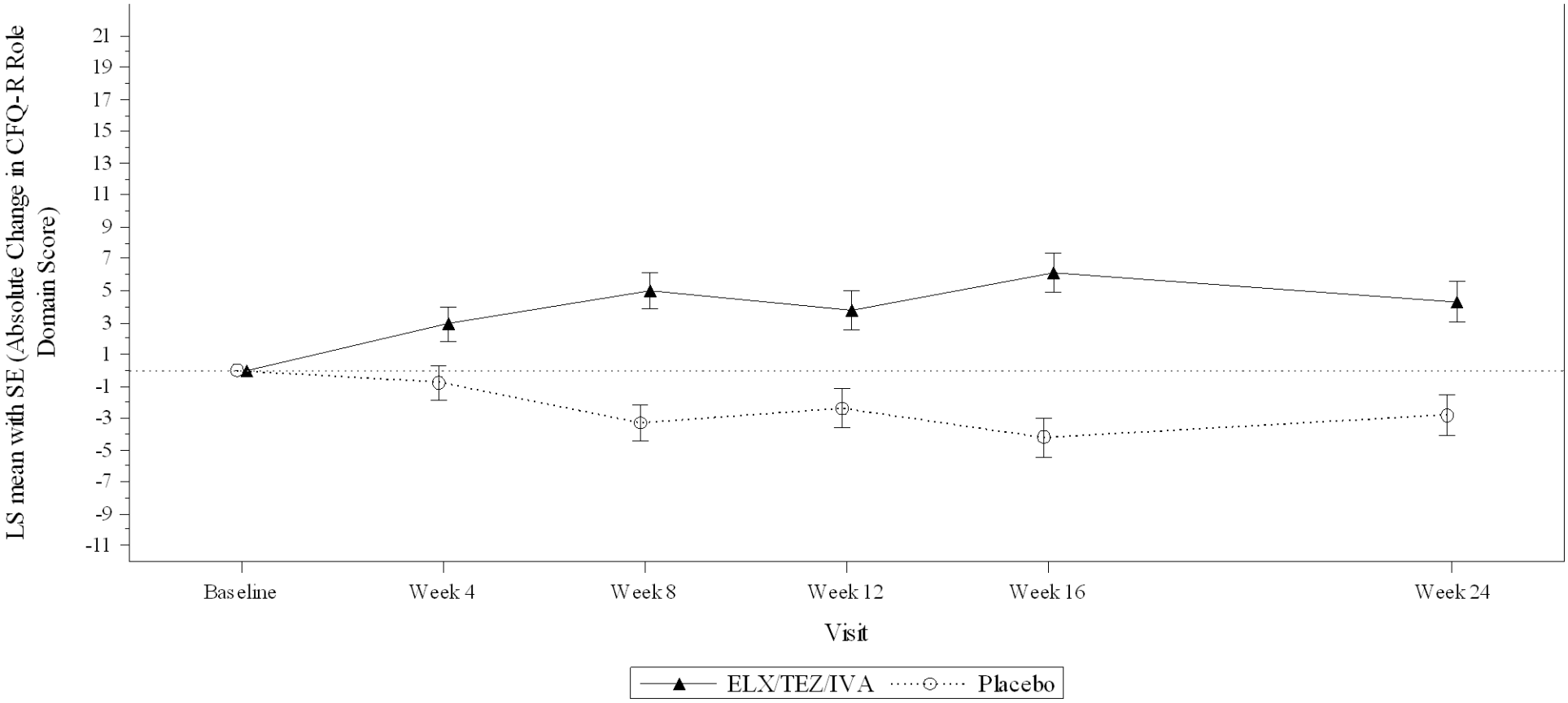
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Age at Screening ≥ 18 years

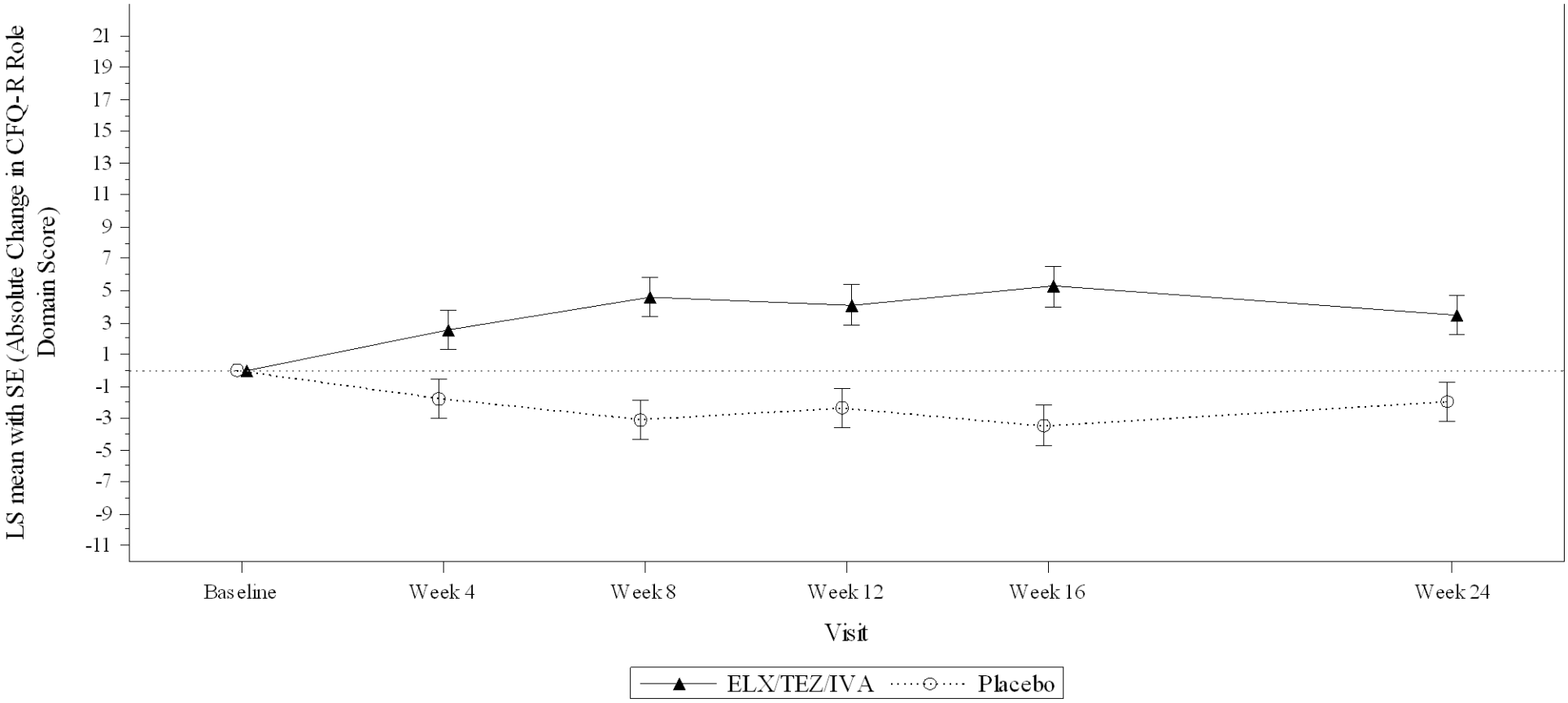
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Sex = Male

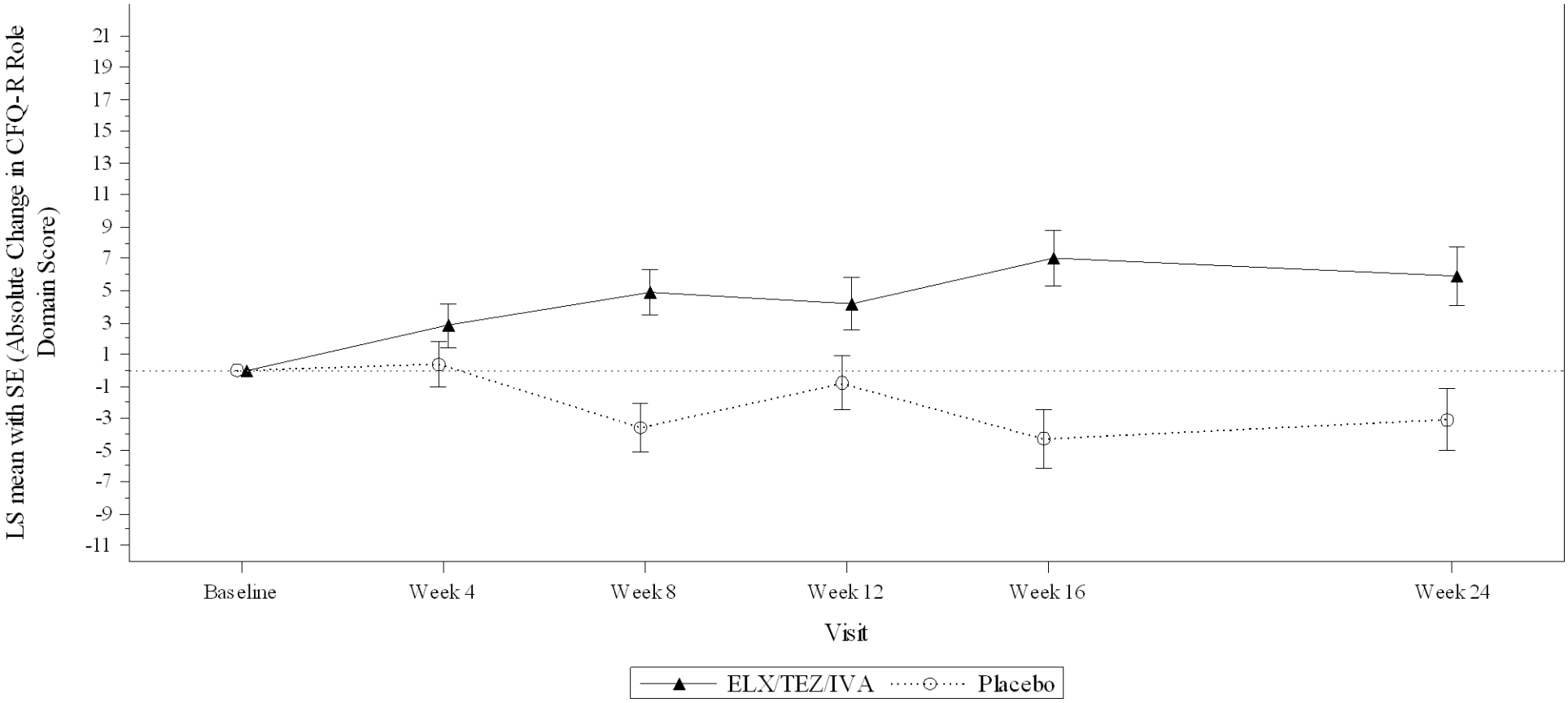
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Sex = Female

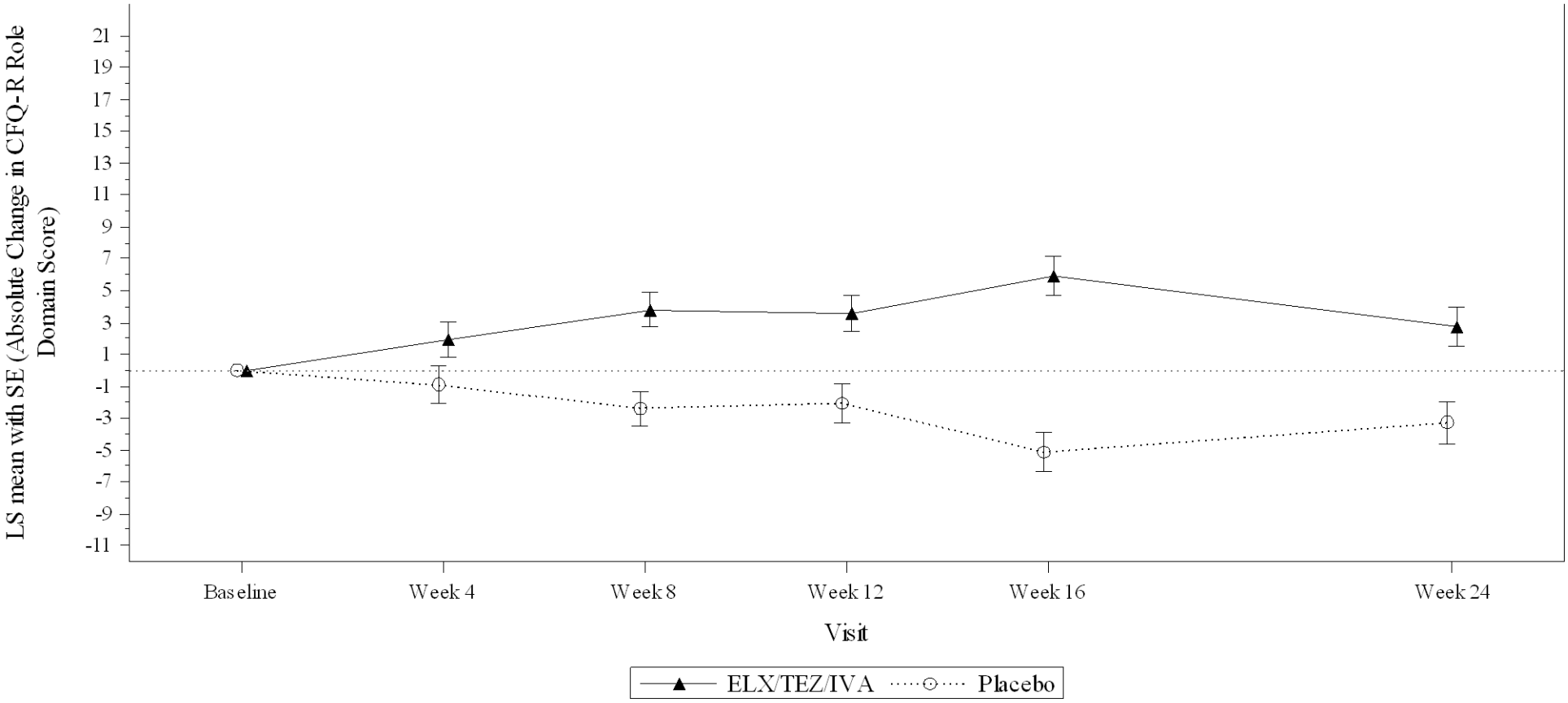
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Region = North America

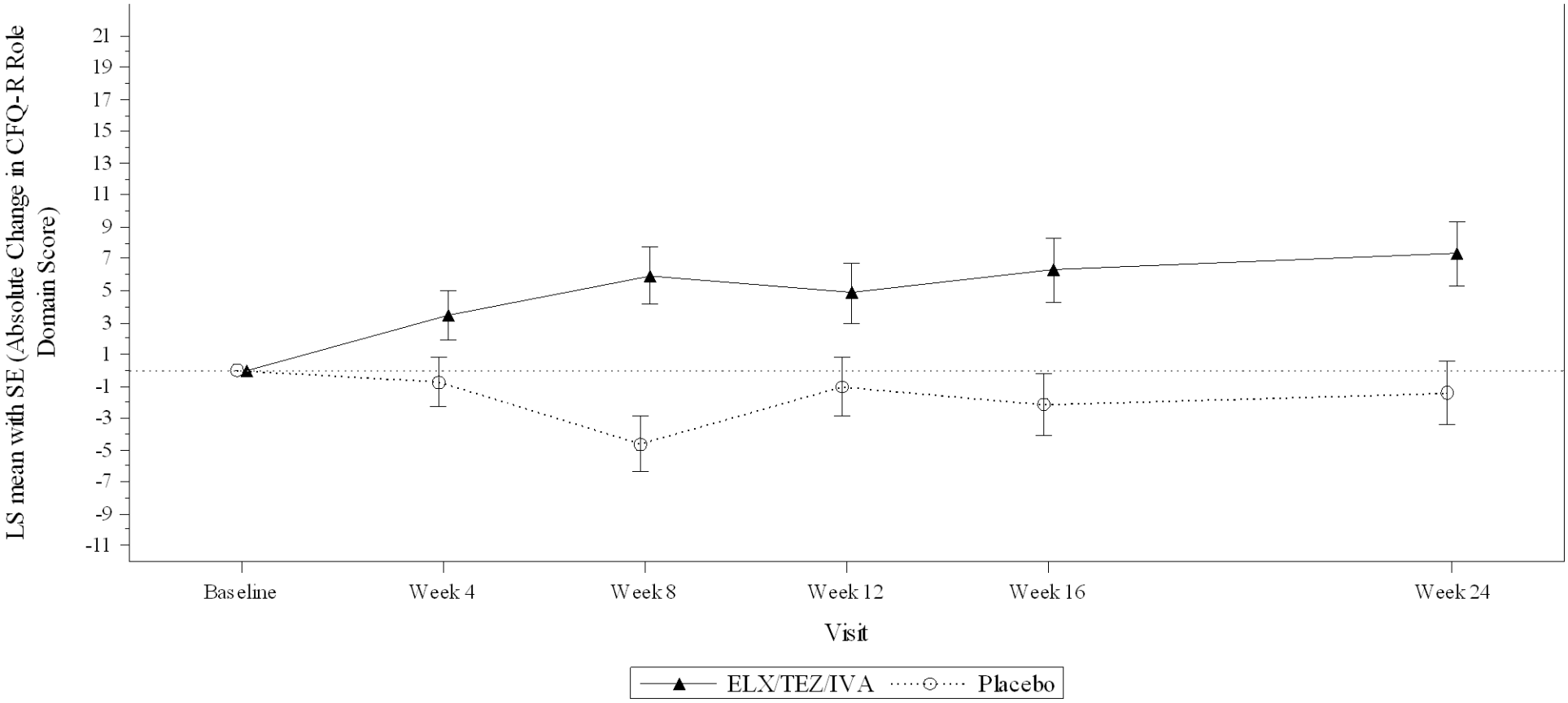
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Role
Region = Europe (include Australia)

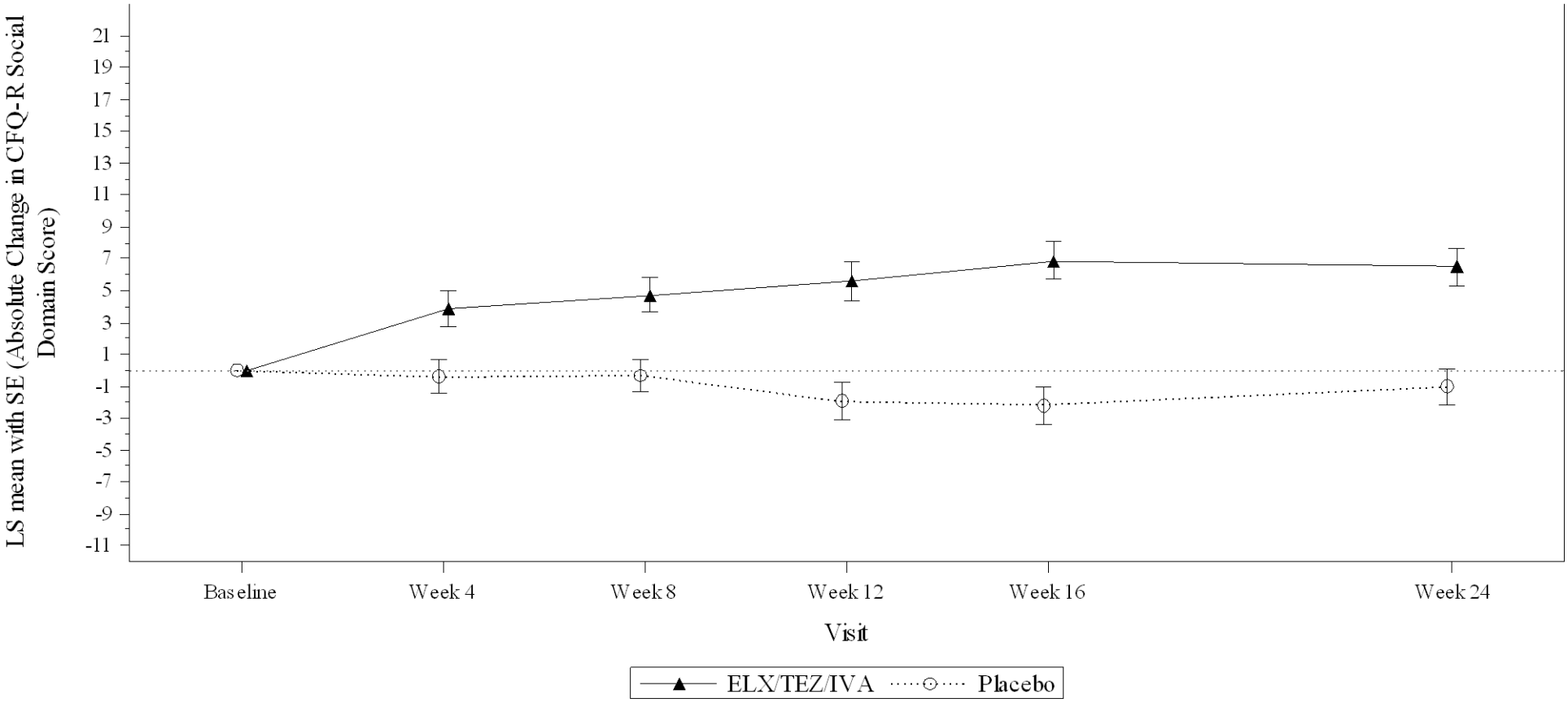
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

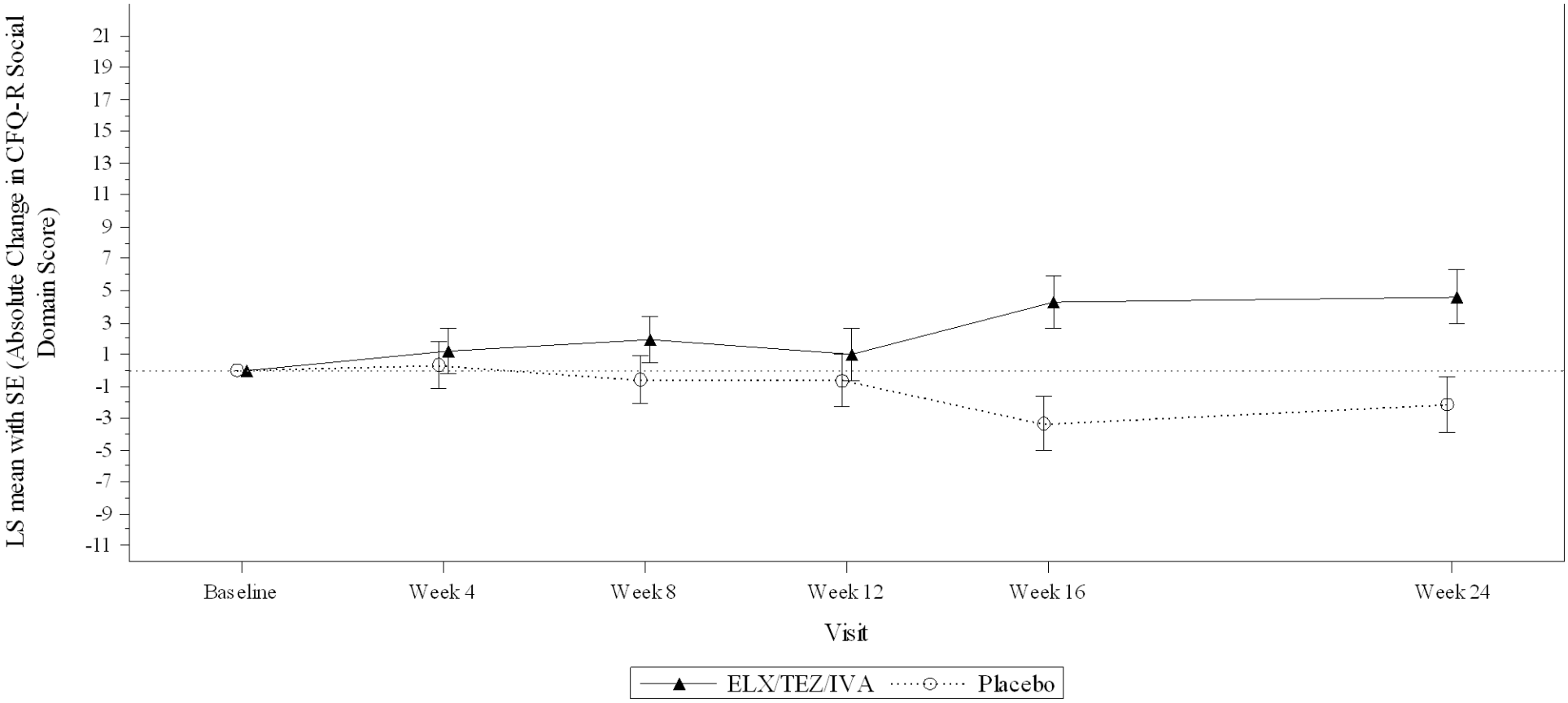
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

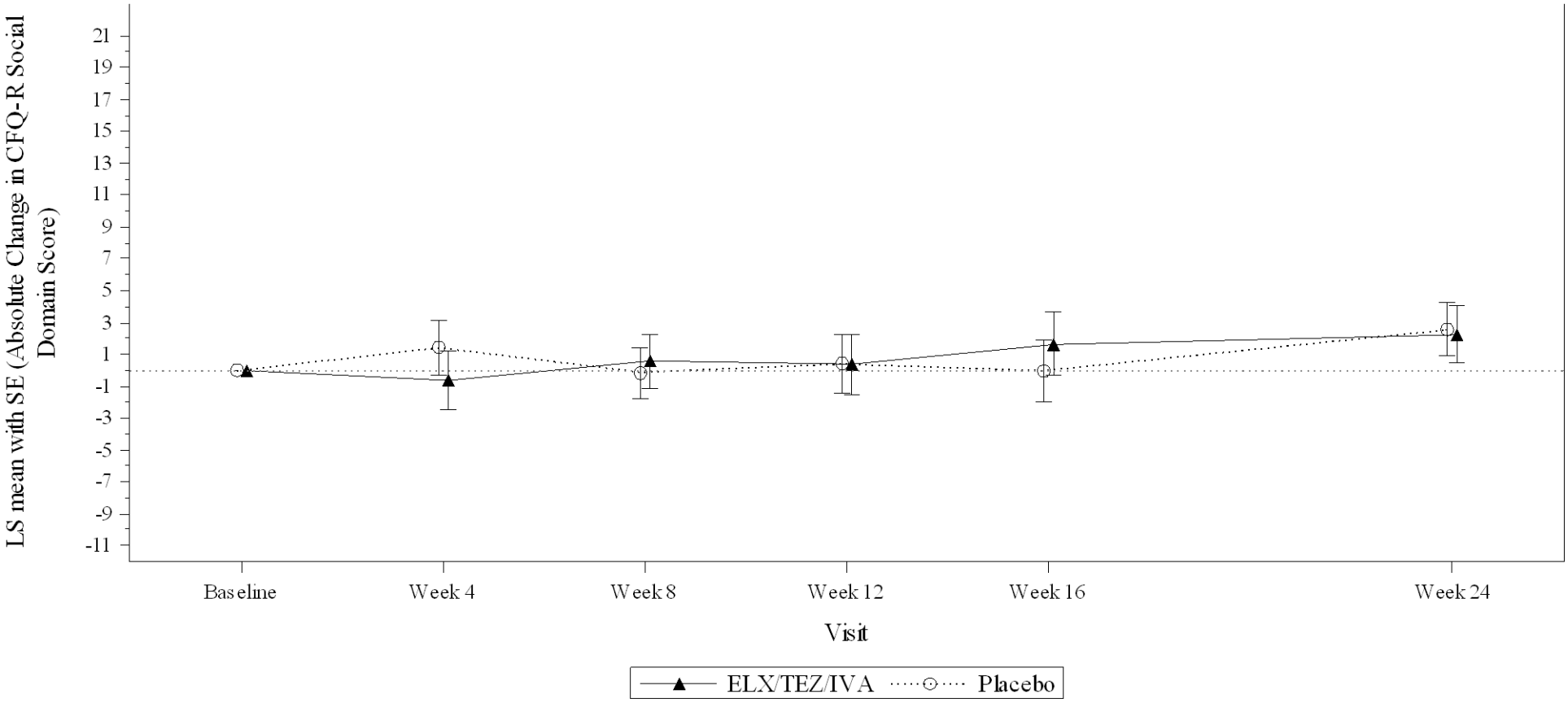
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Age at Screening < 18 years

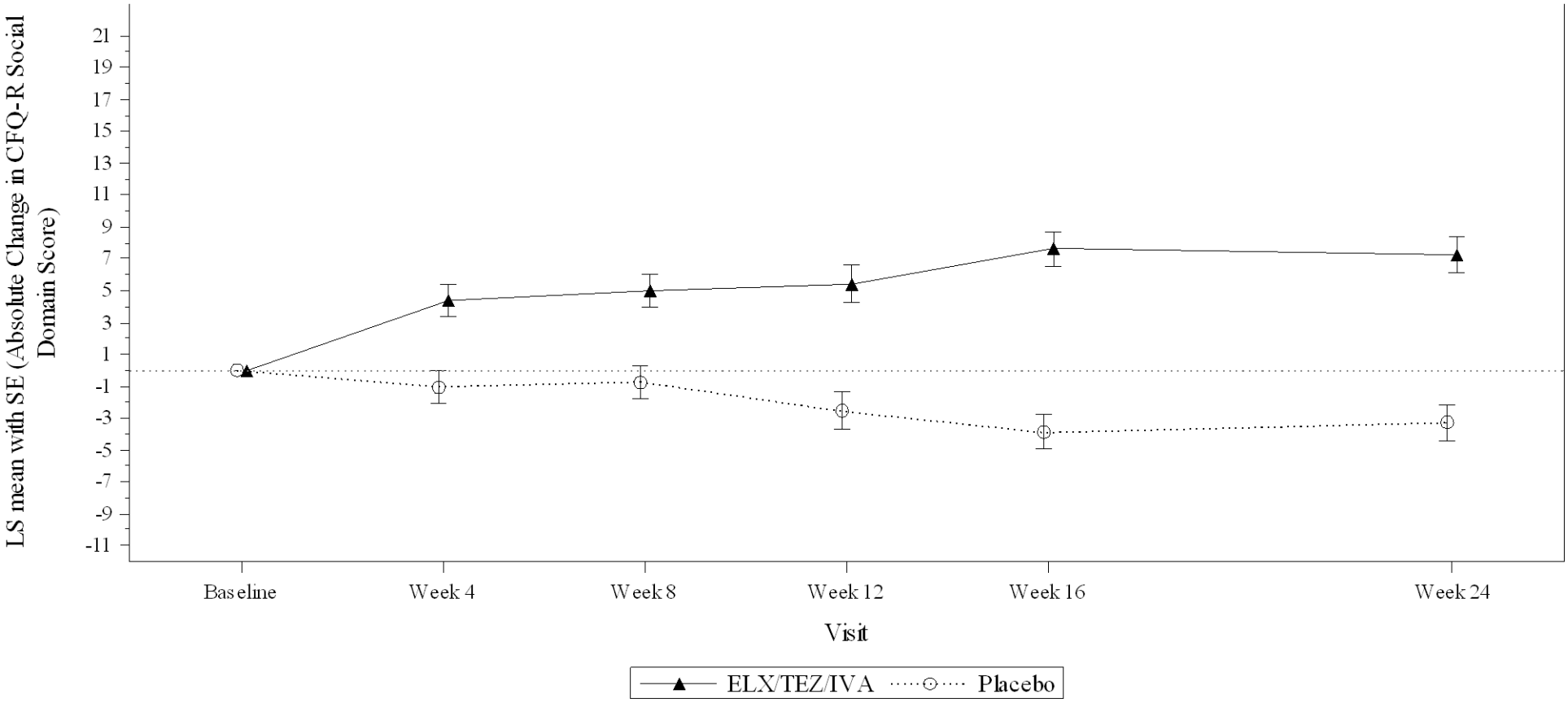
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Age at Screening ≥ 18 years

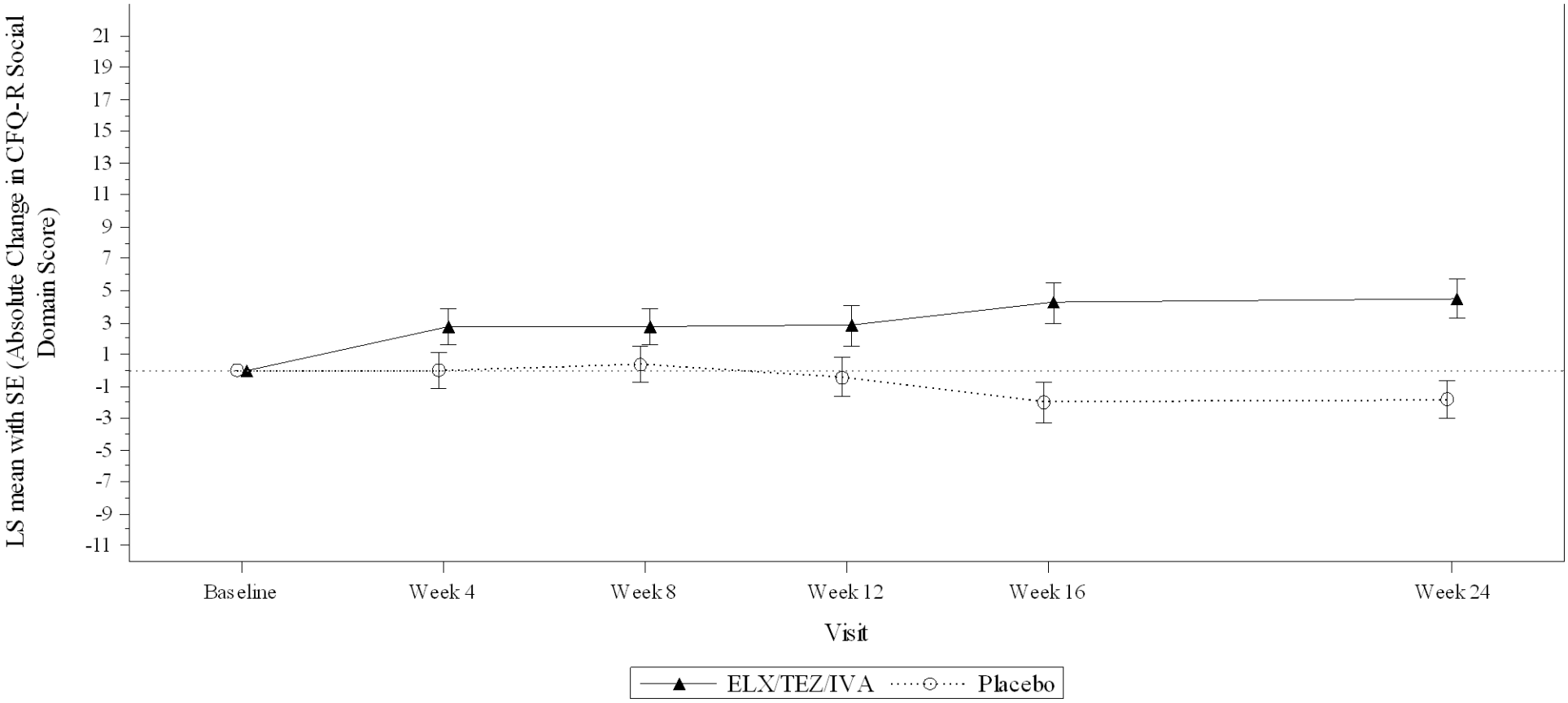
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

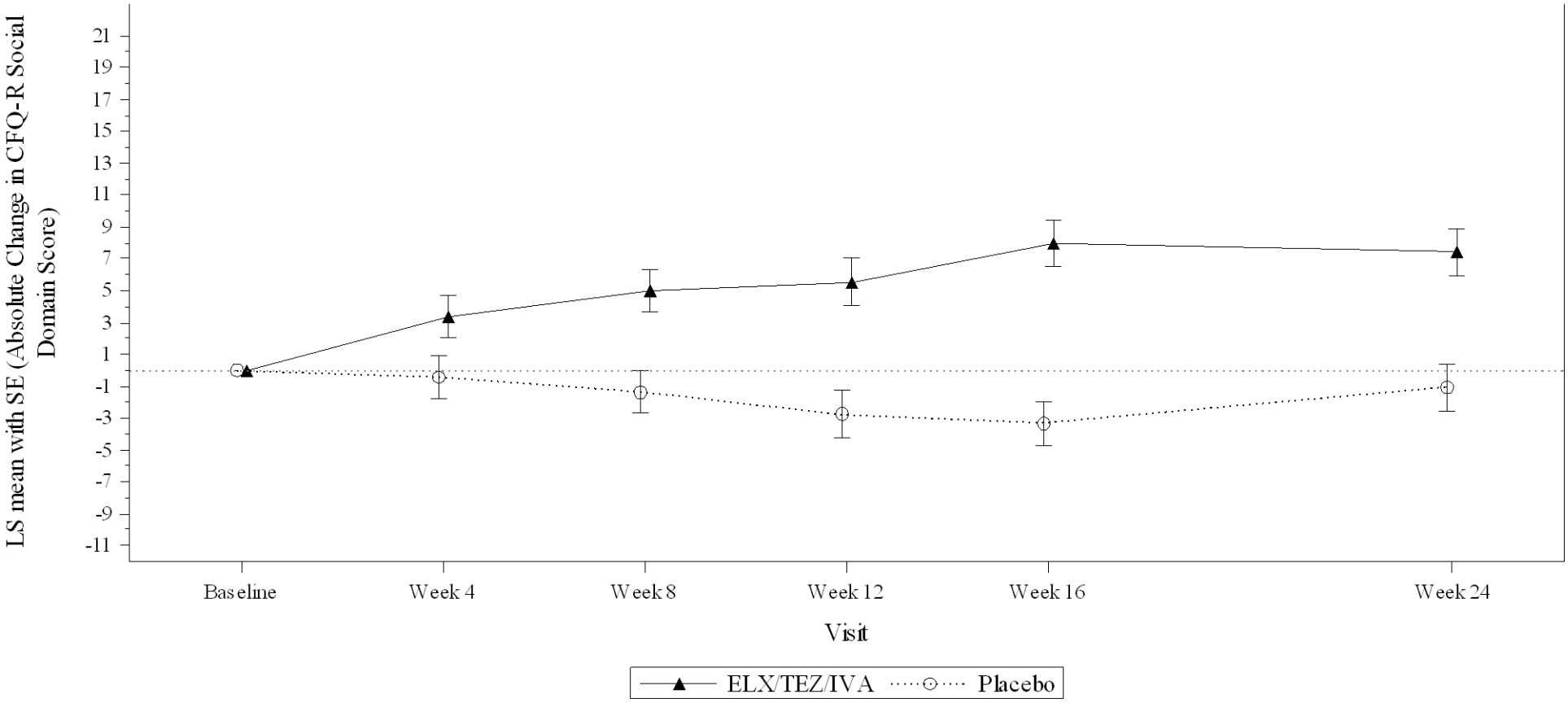
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

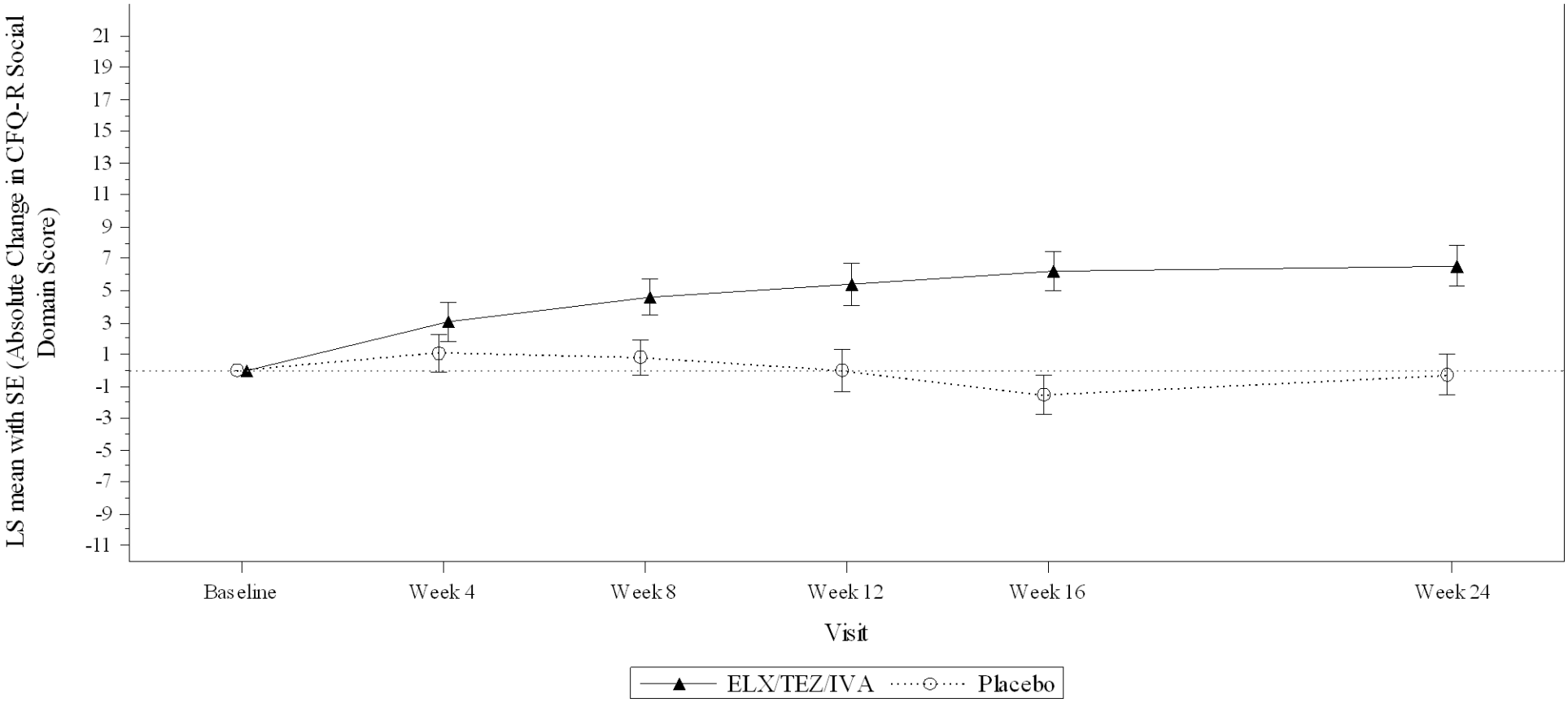
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Region = North America

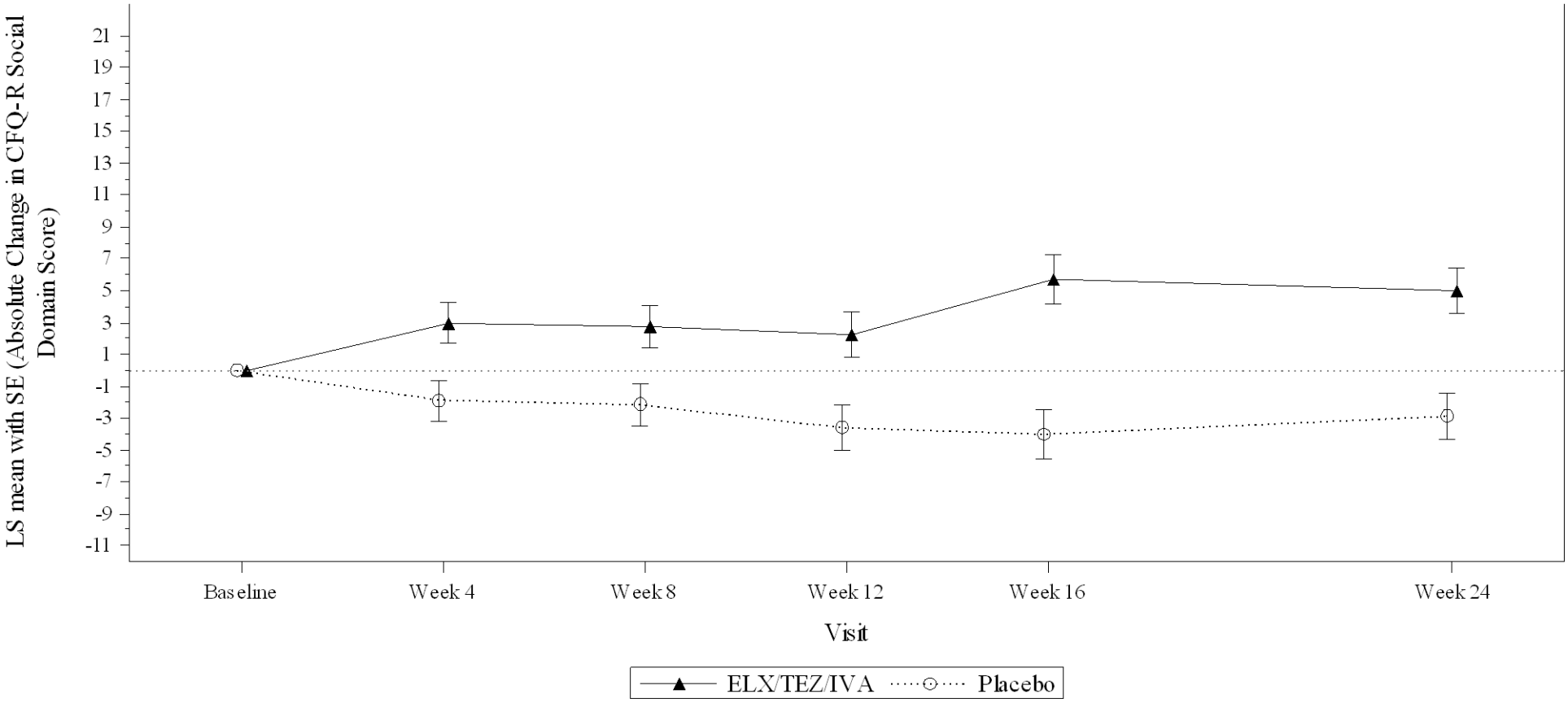
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Social
Region = Europe (include Australia)

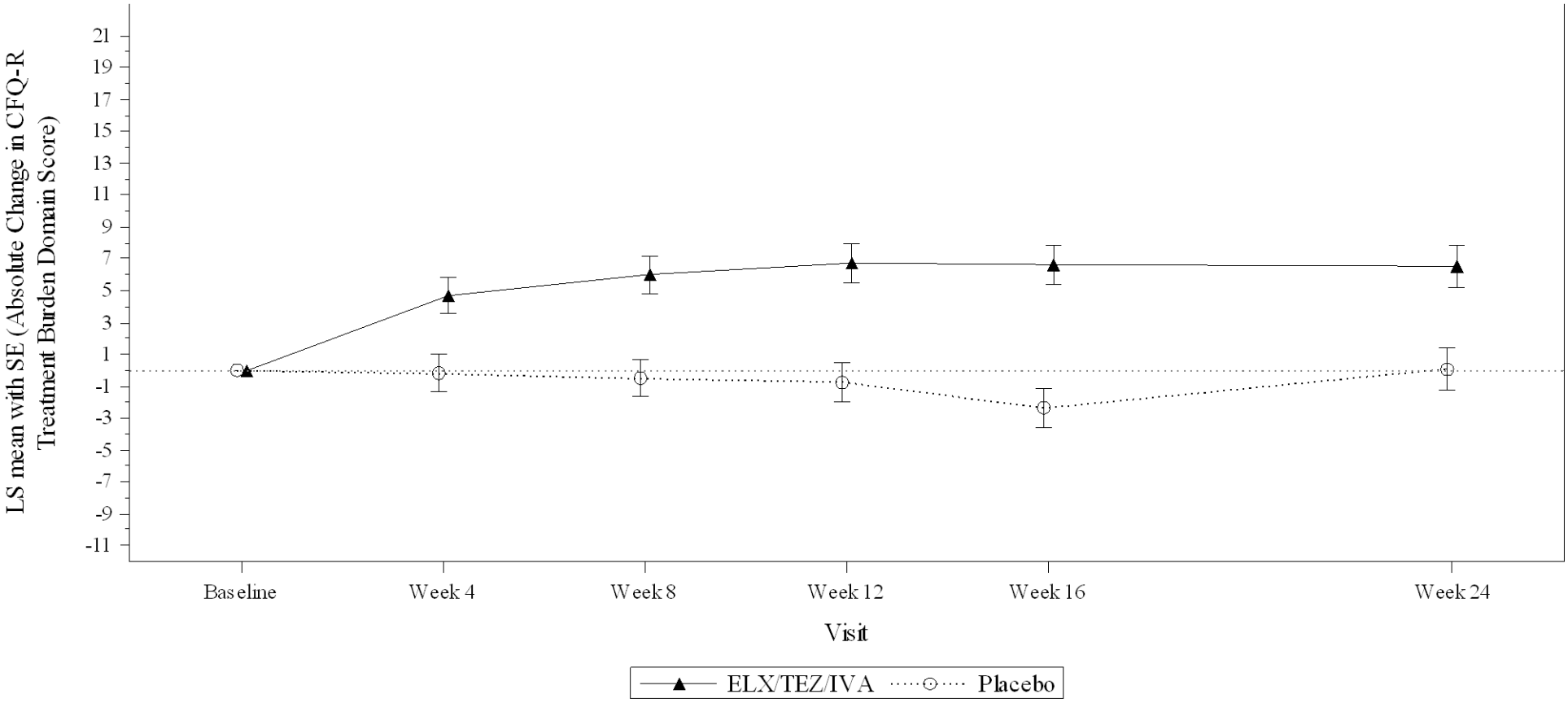
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

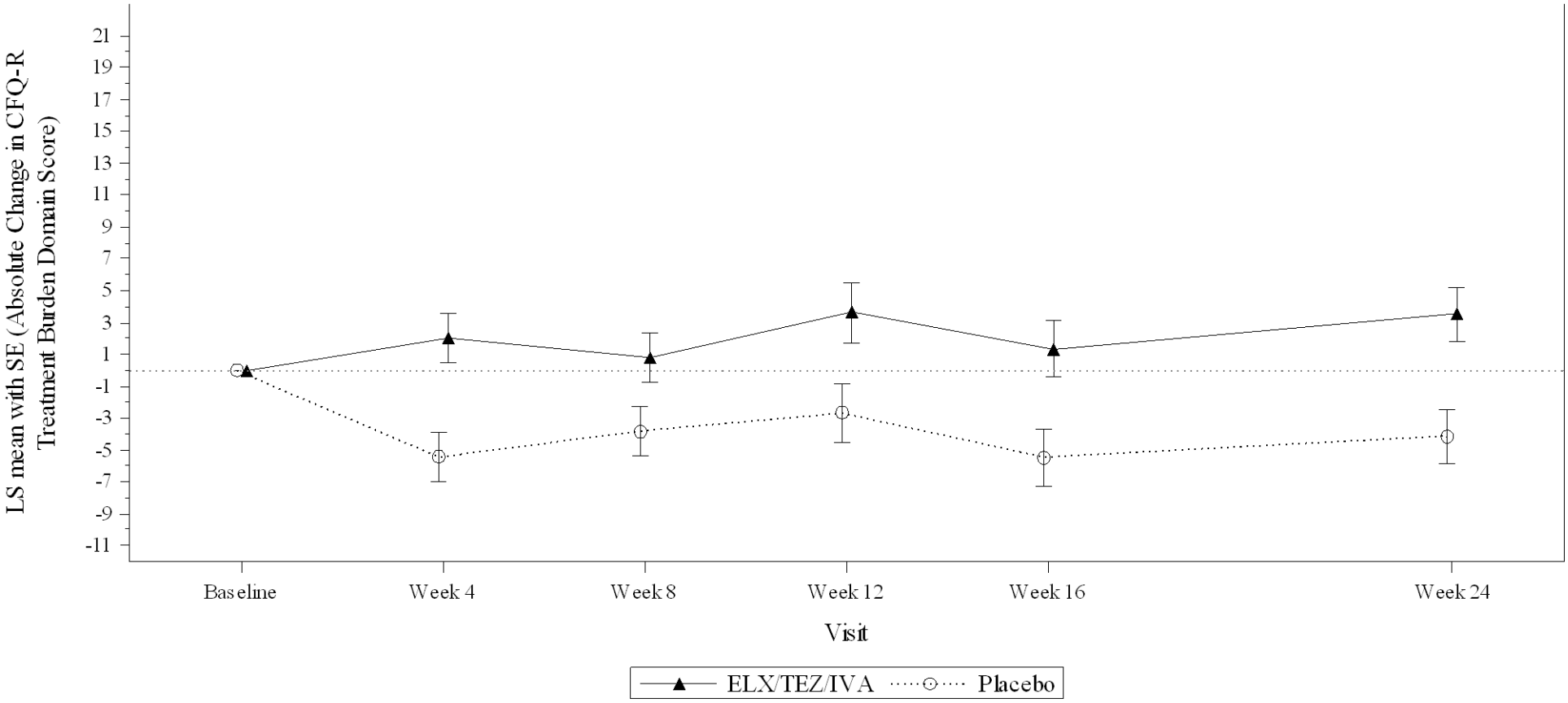
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

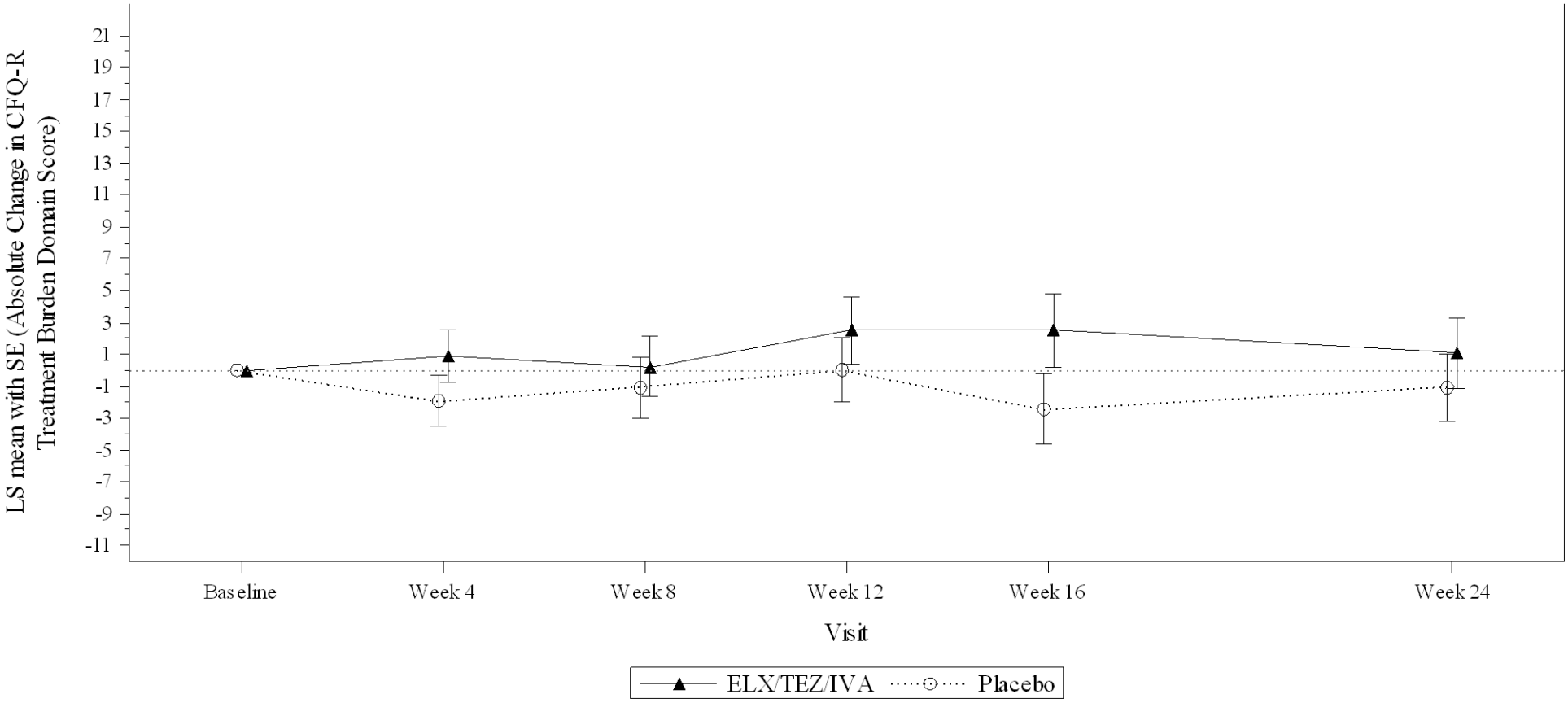
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 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

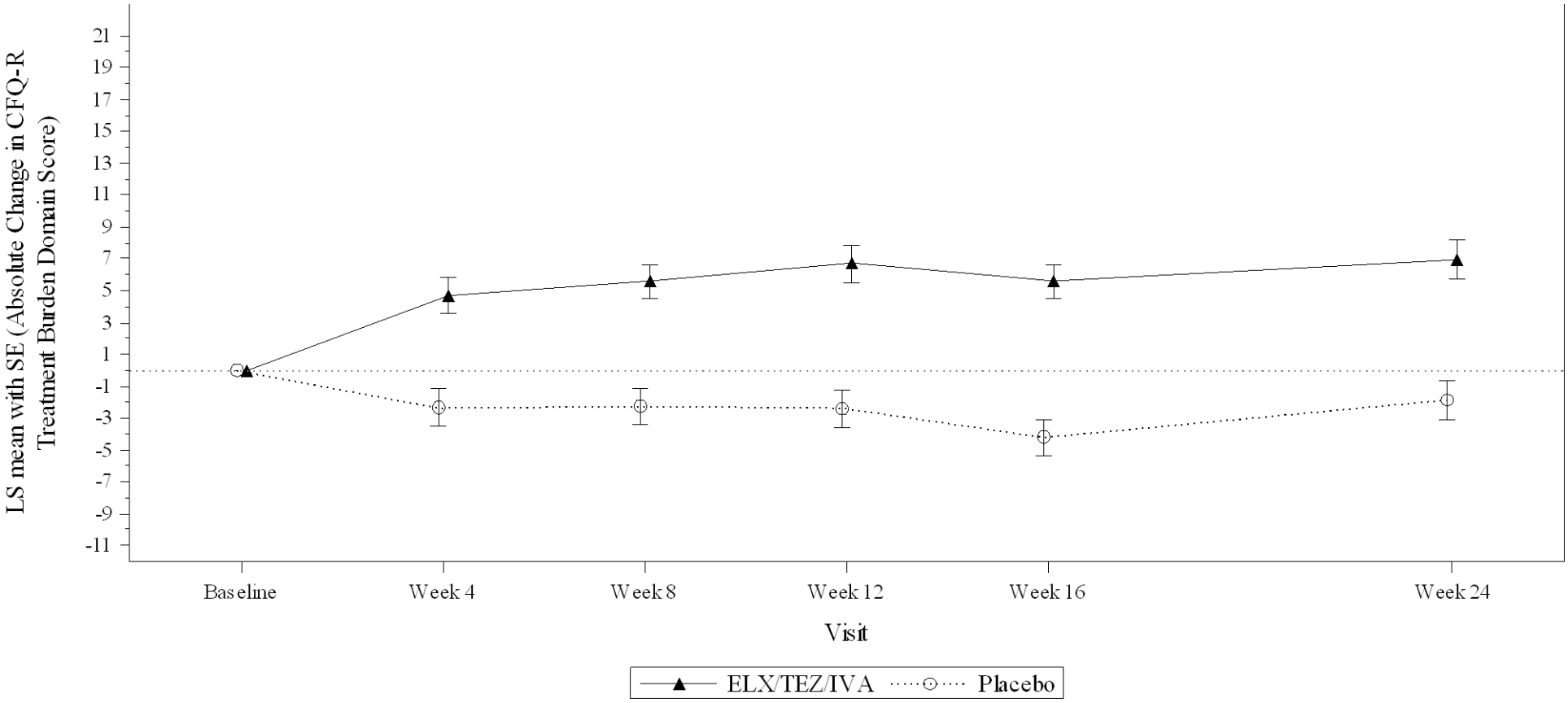
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 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

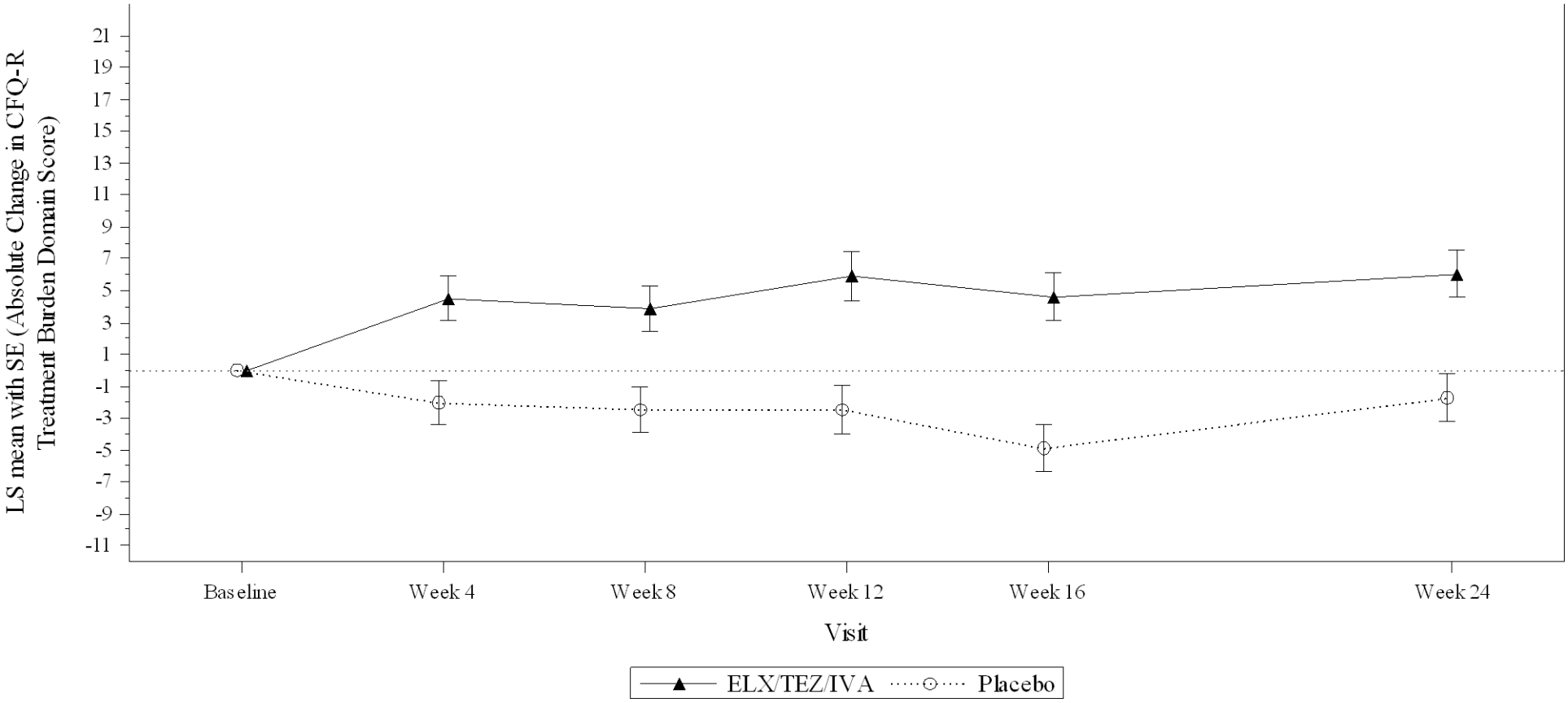
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

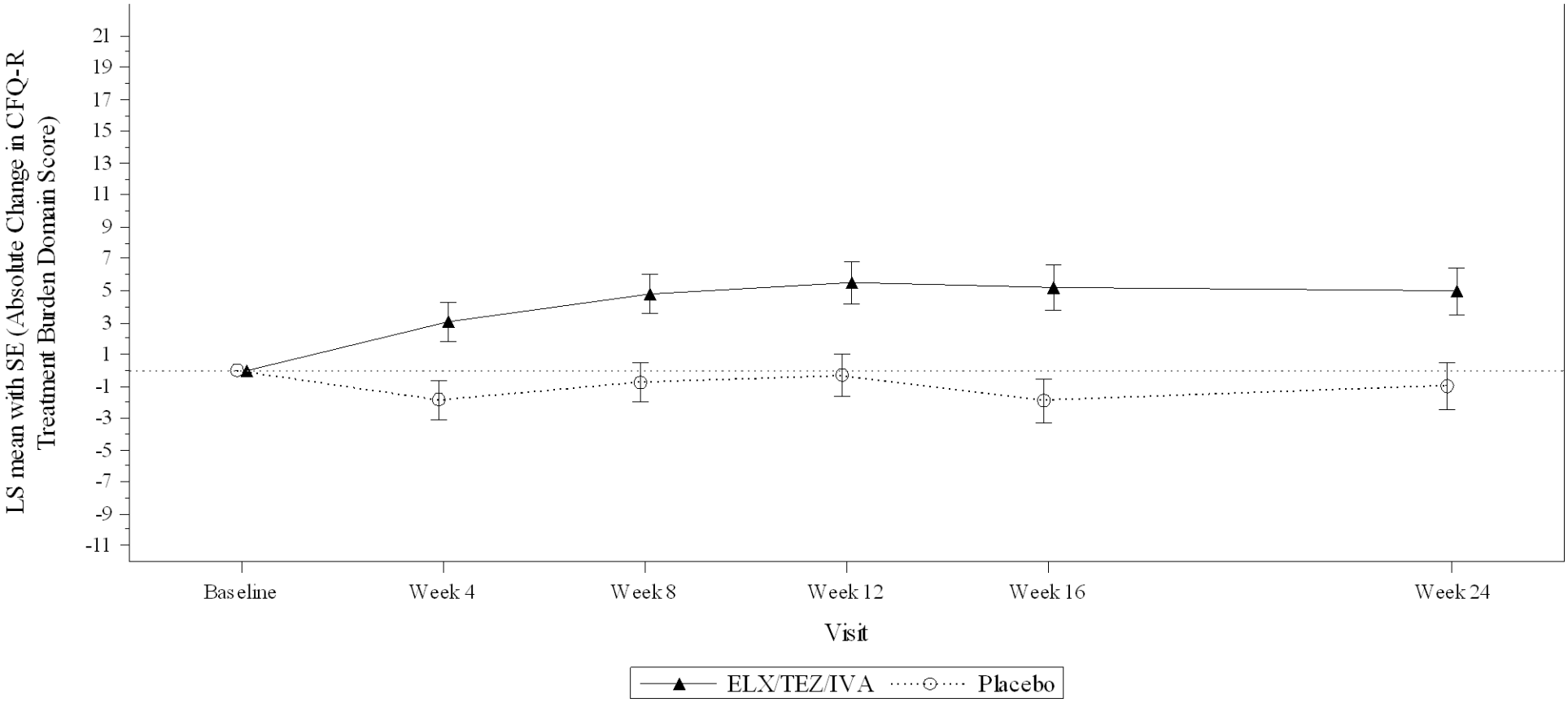
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

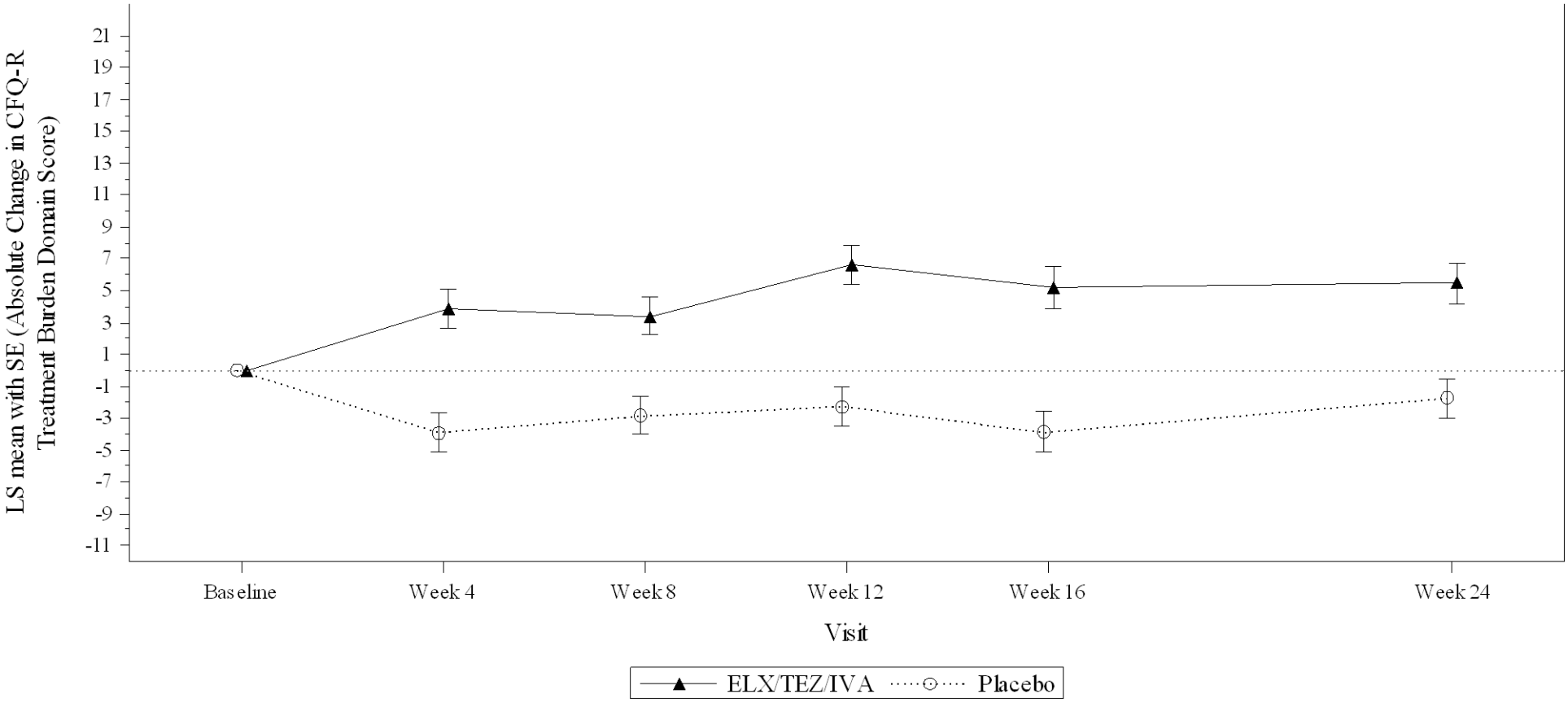
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Region = North America

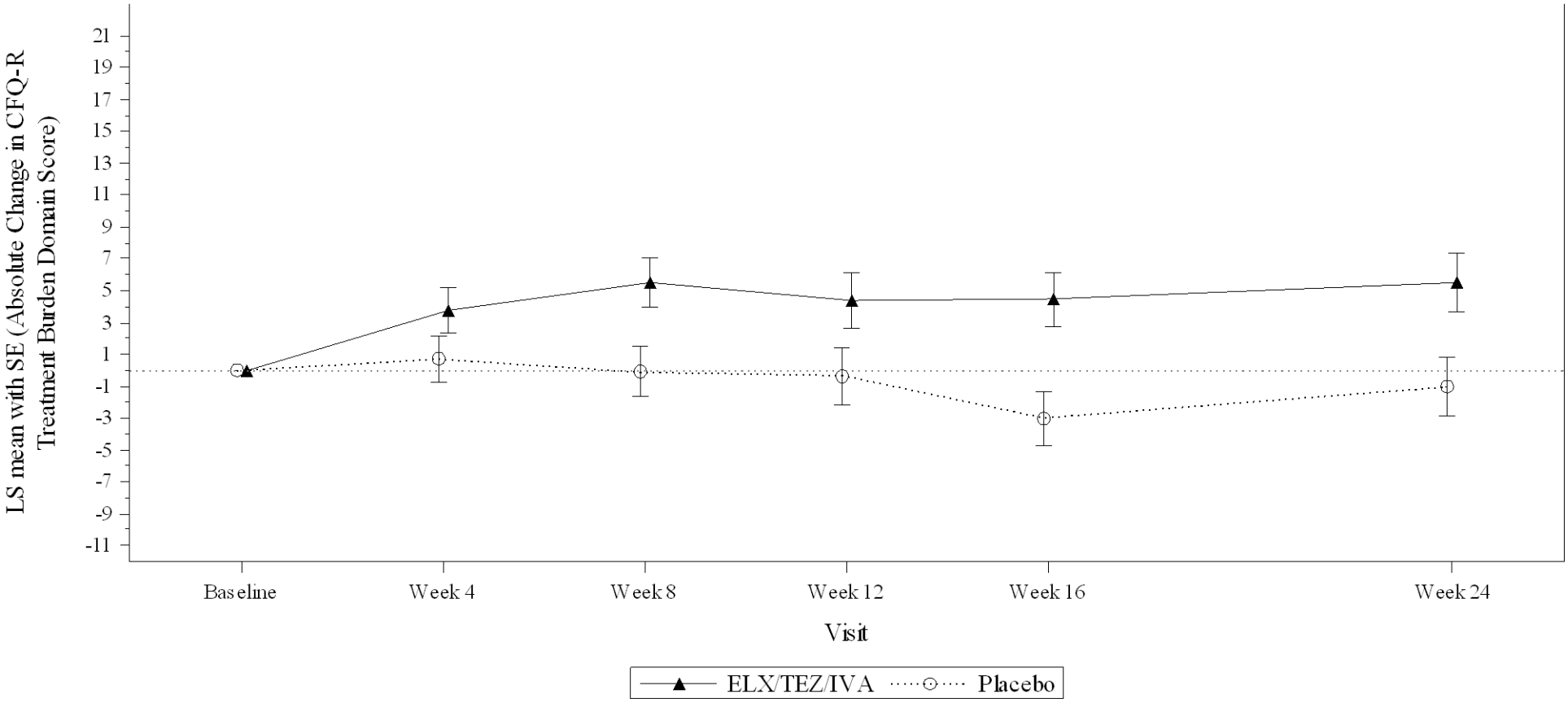
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Region = Europe (include Australia)

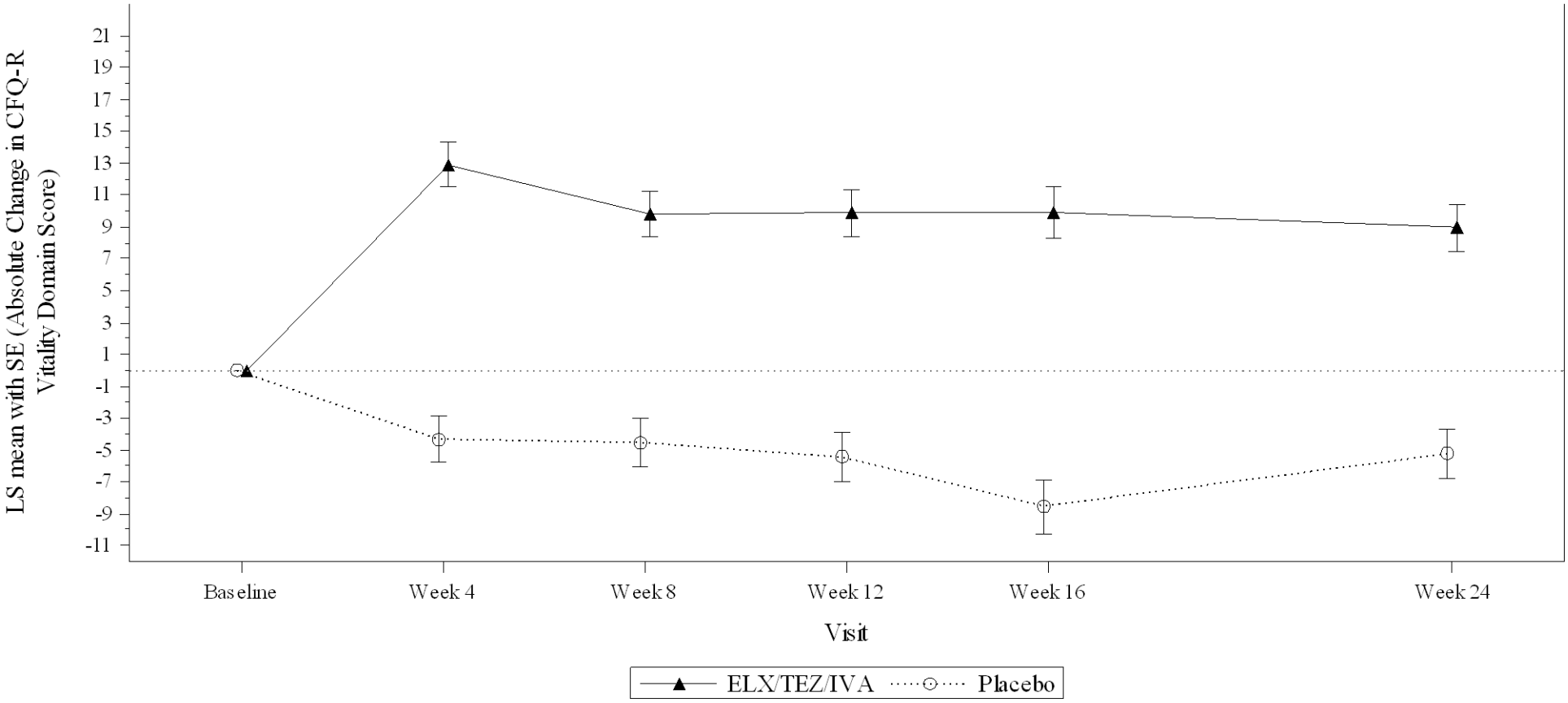
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

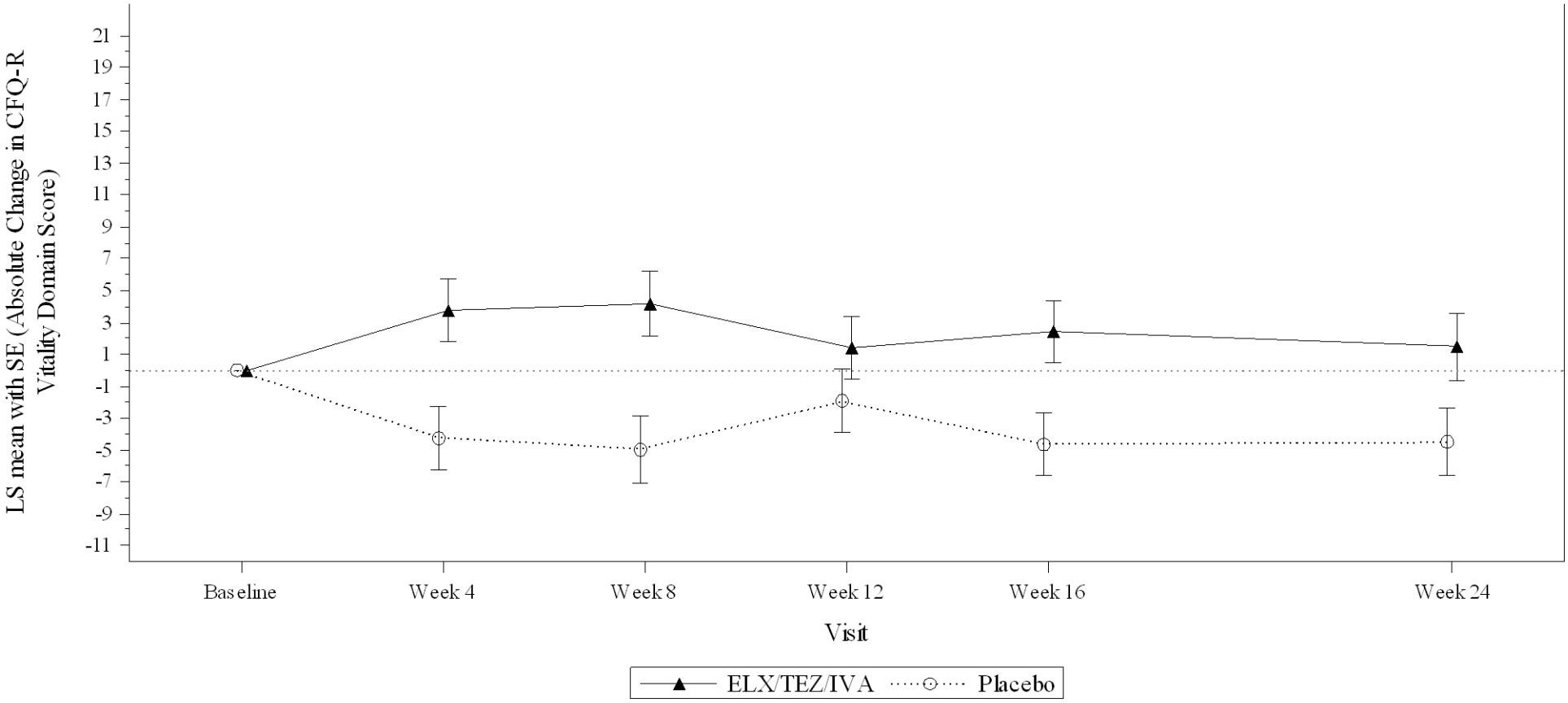
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

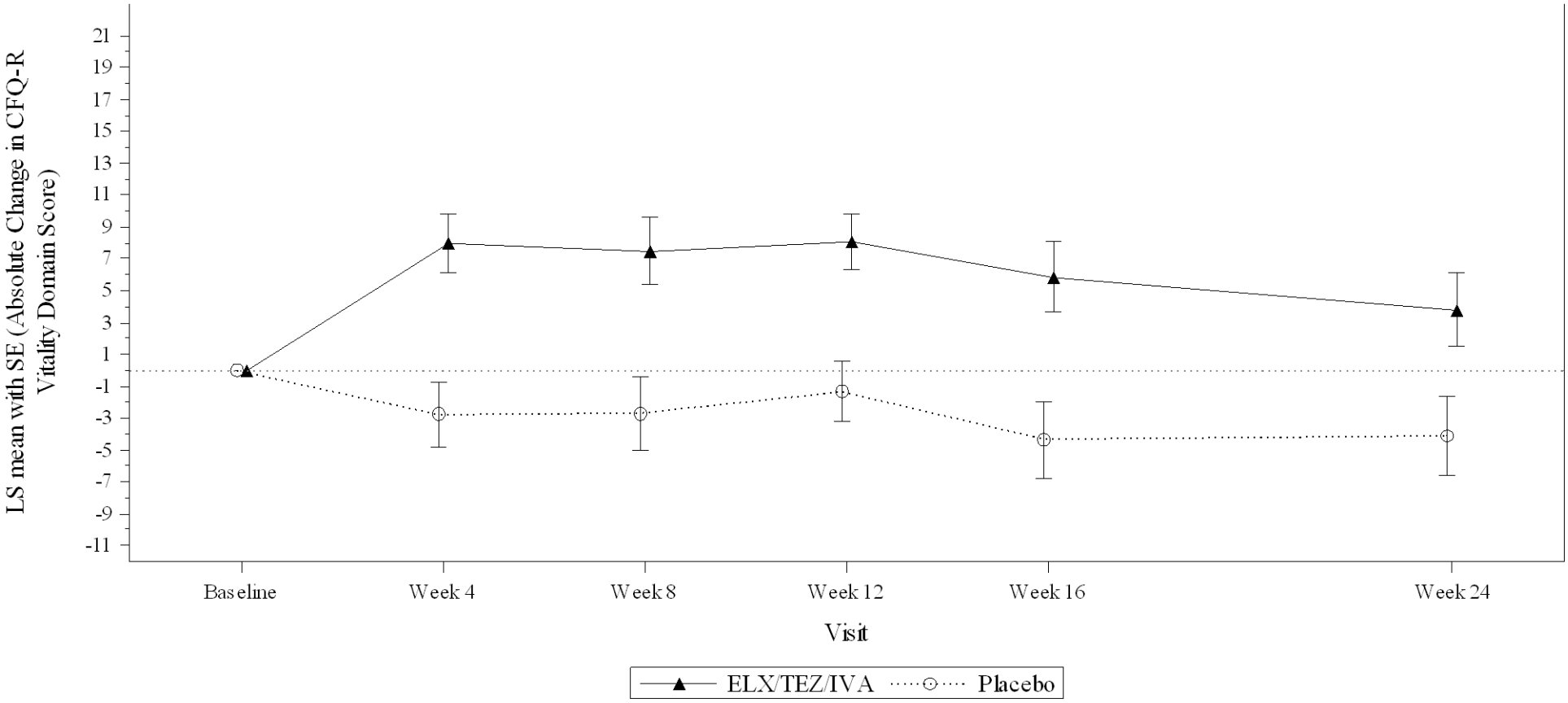
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Age at Screening < 18 years

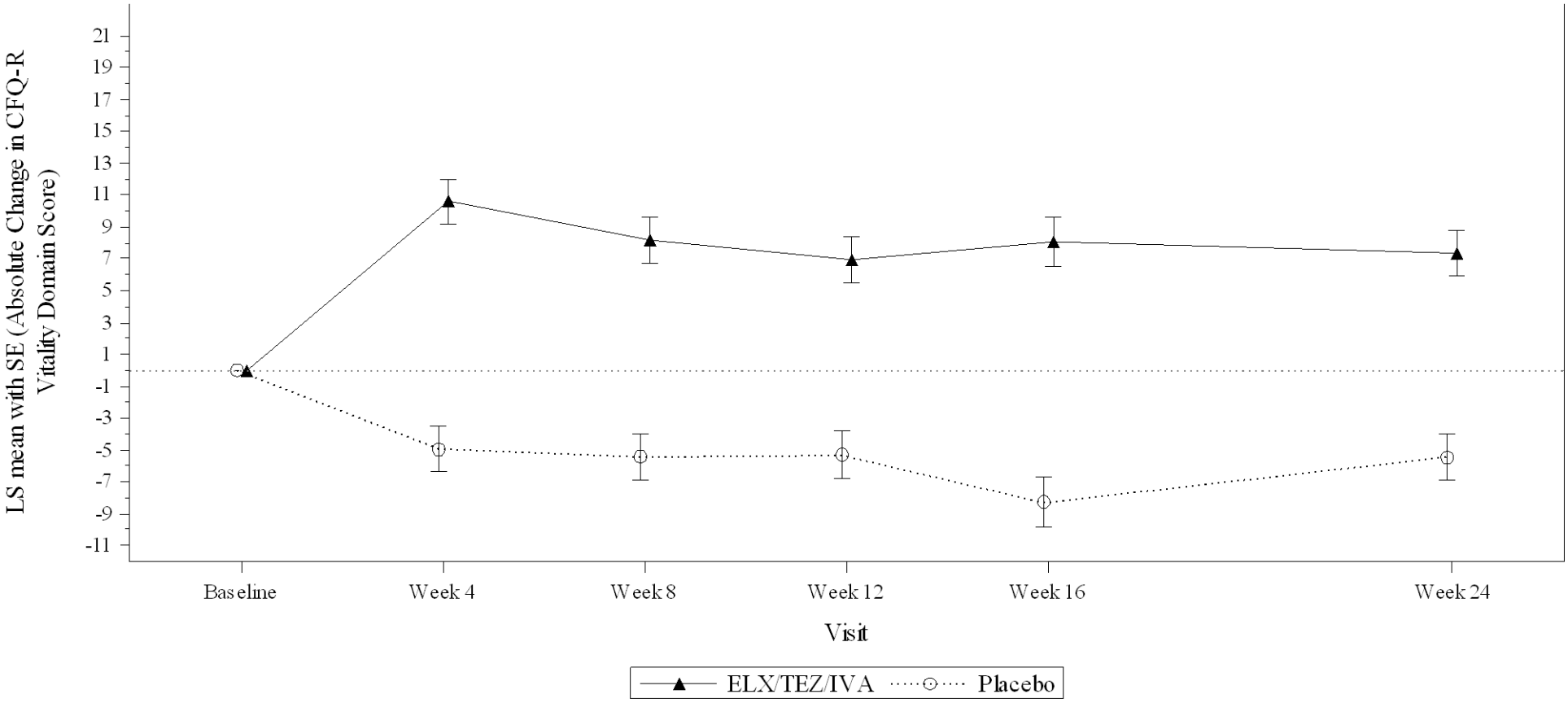
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Age at Screening ≥ 18 years

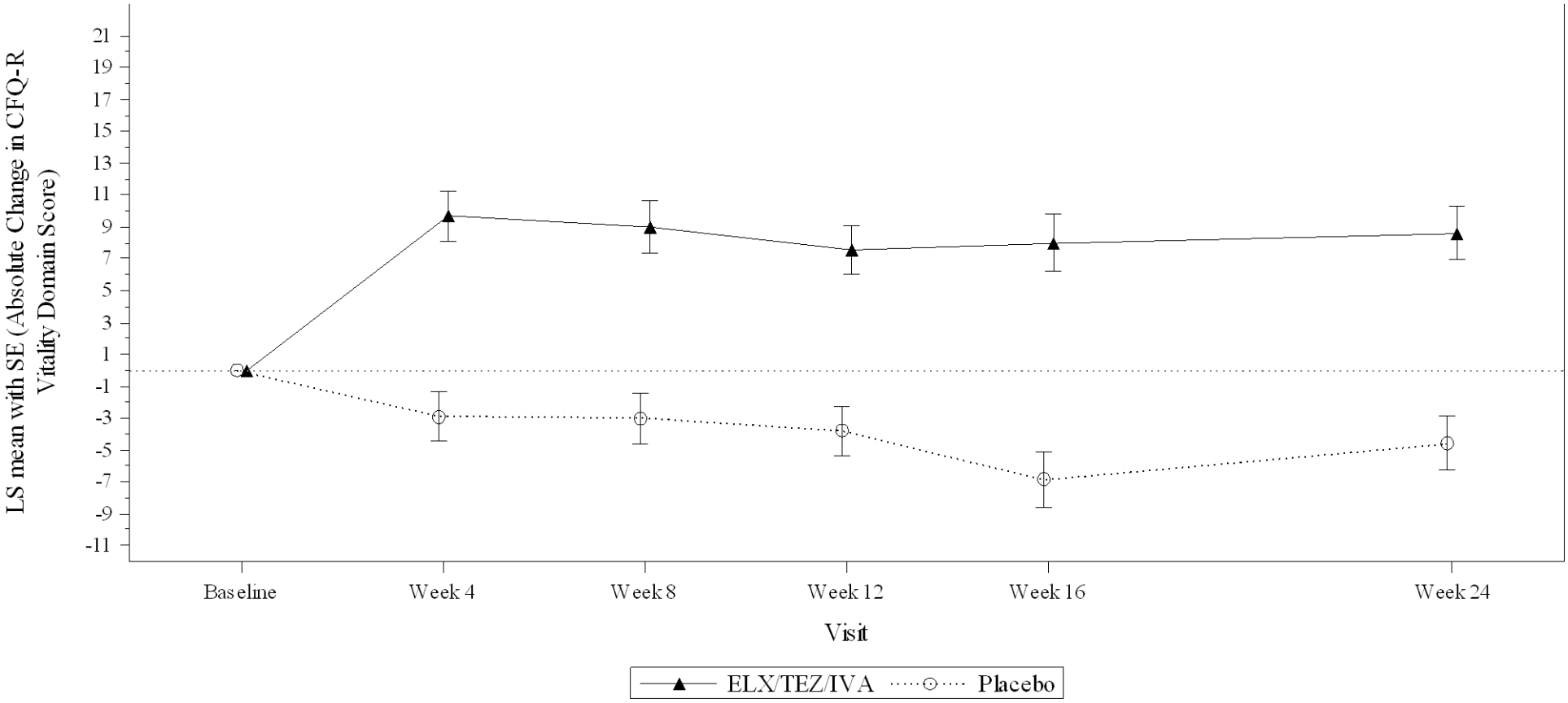
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

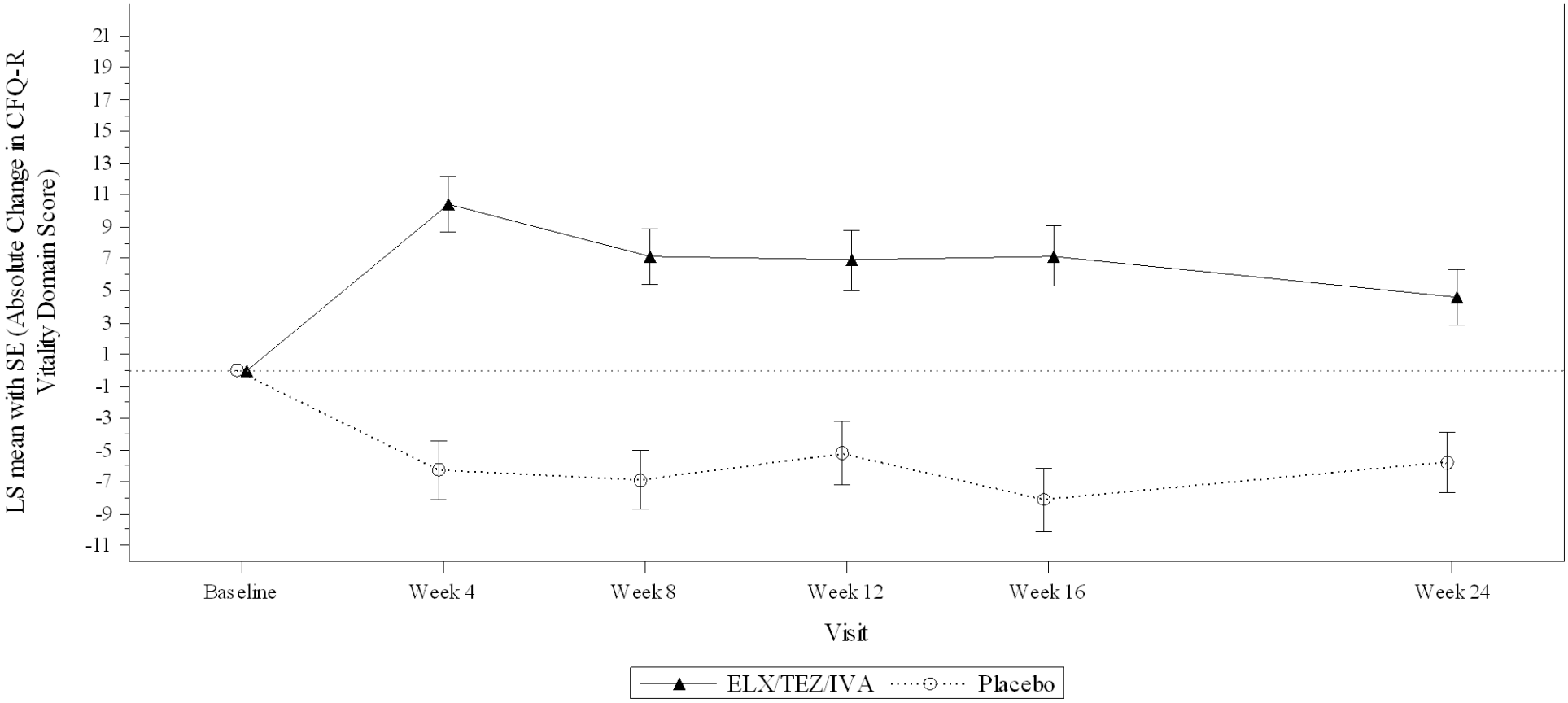
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

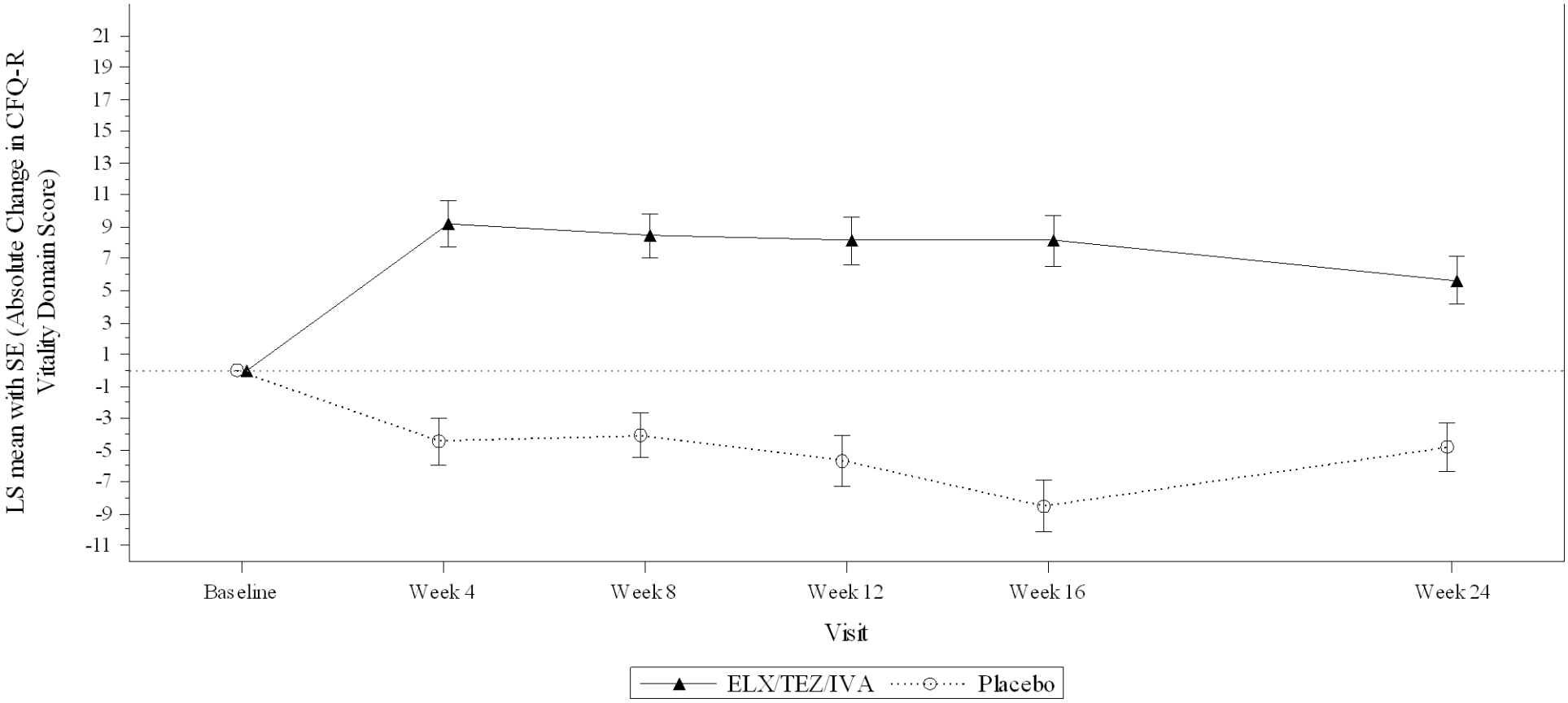
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Region = North America

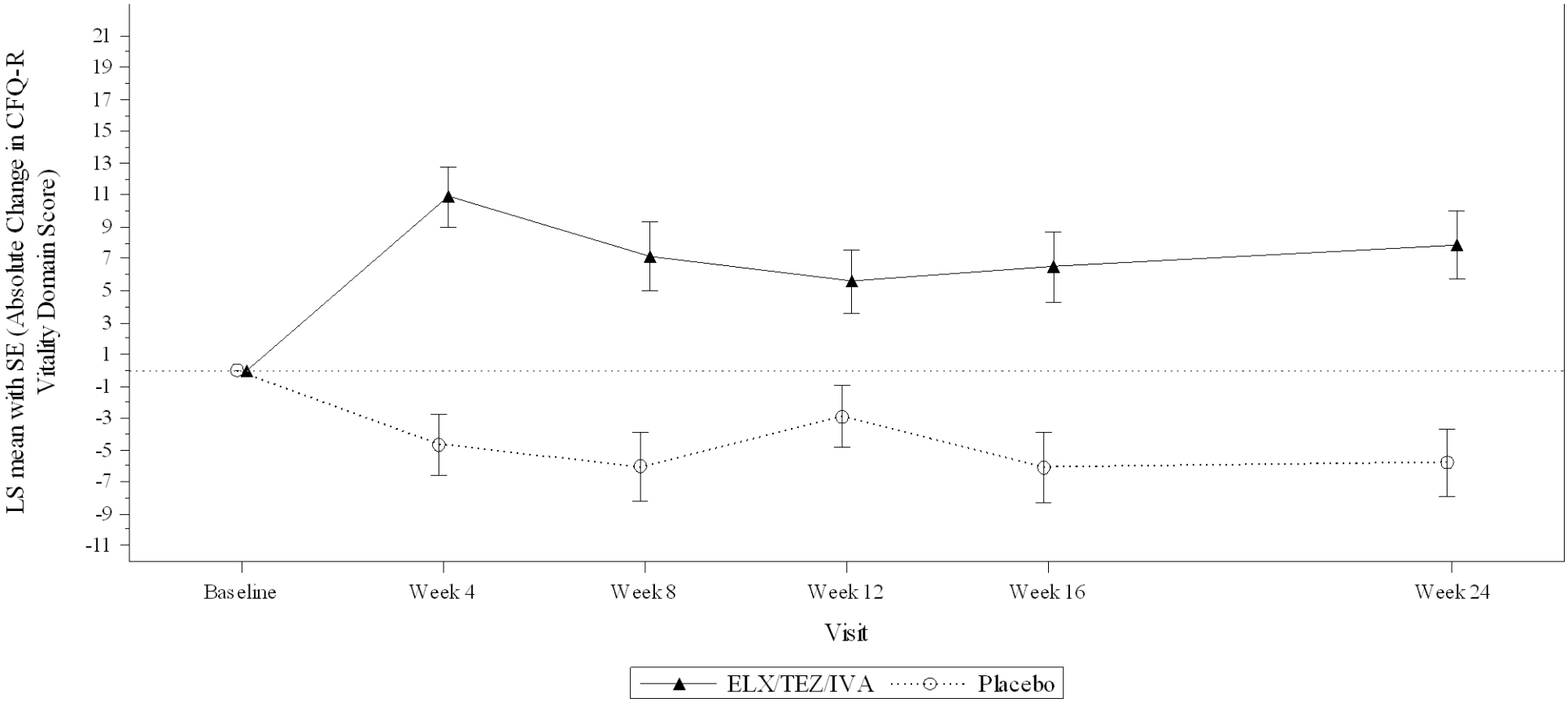
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Region = Europe (include Australia)

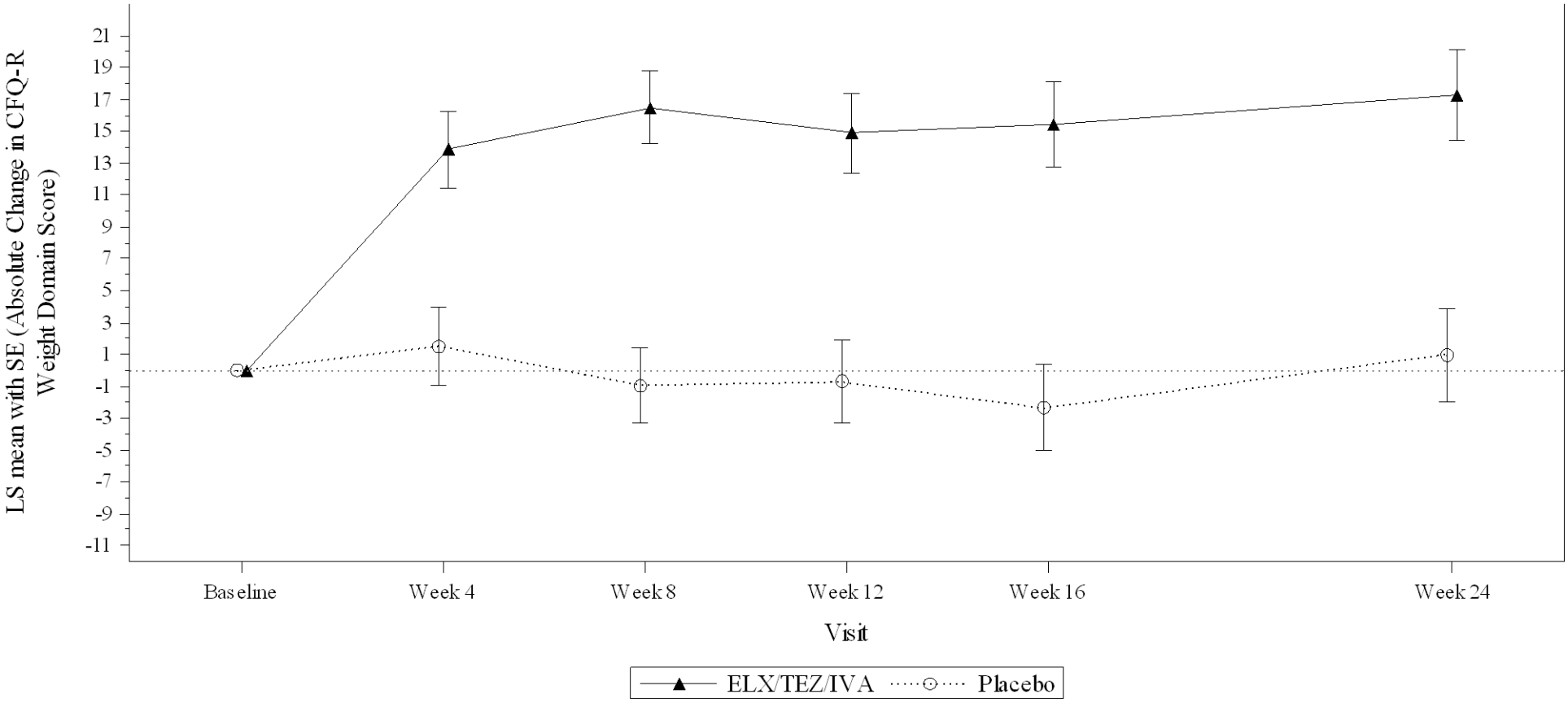
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

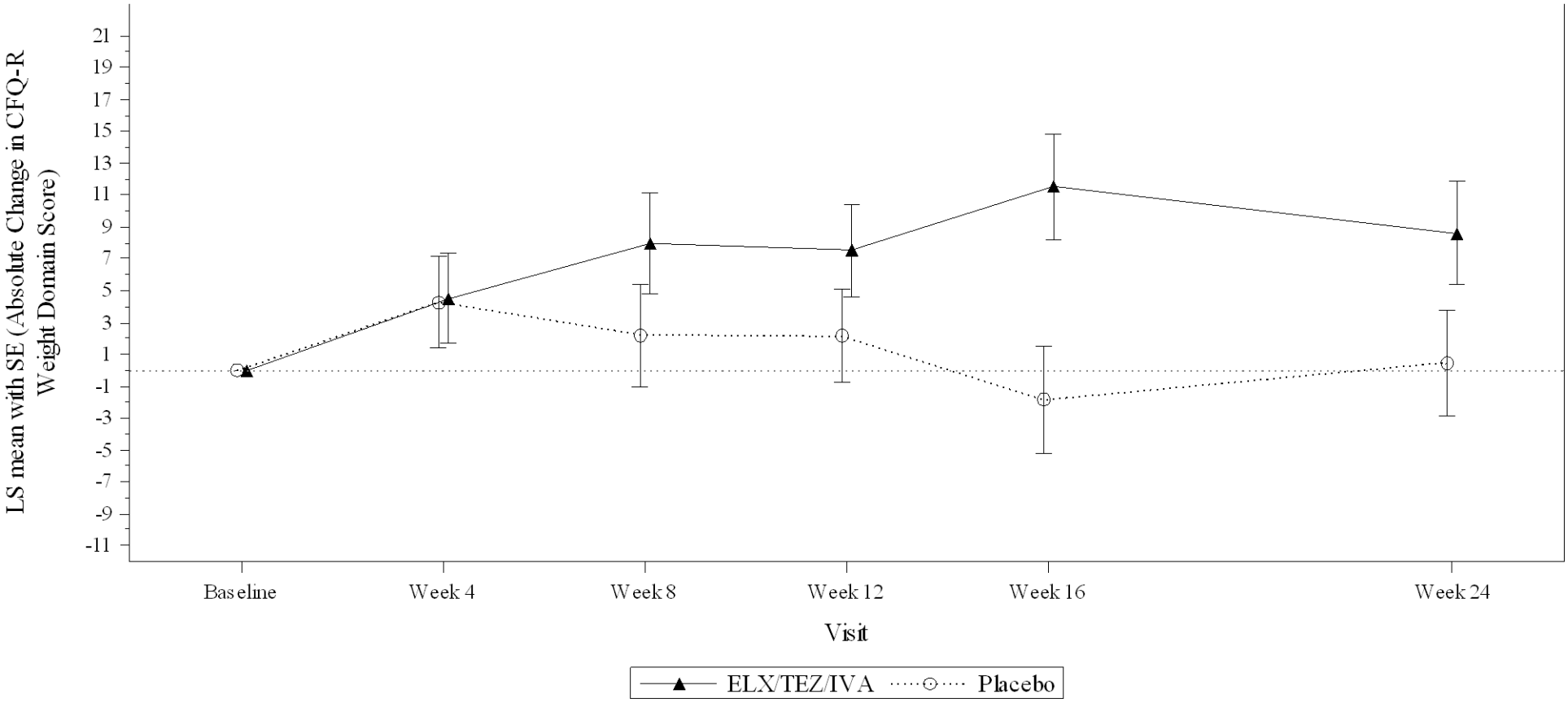
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

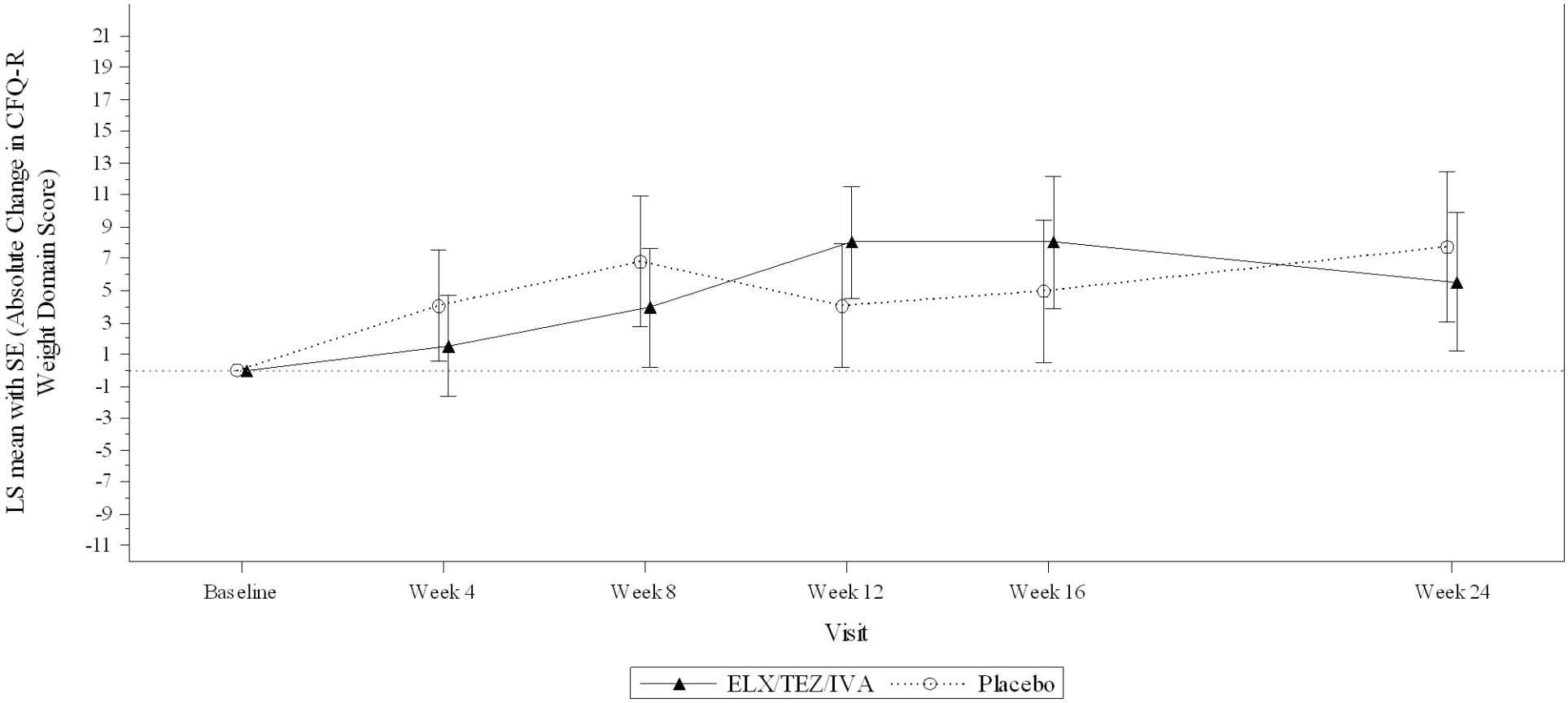
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Age at Screening < 18 years

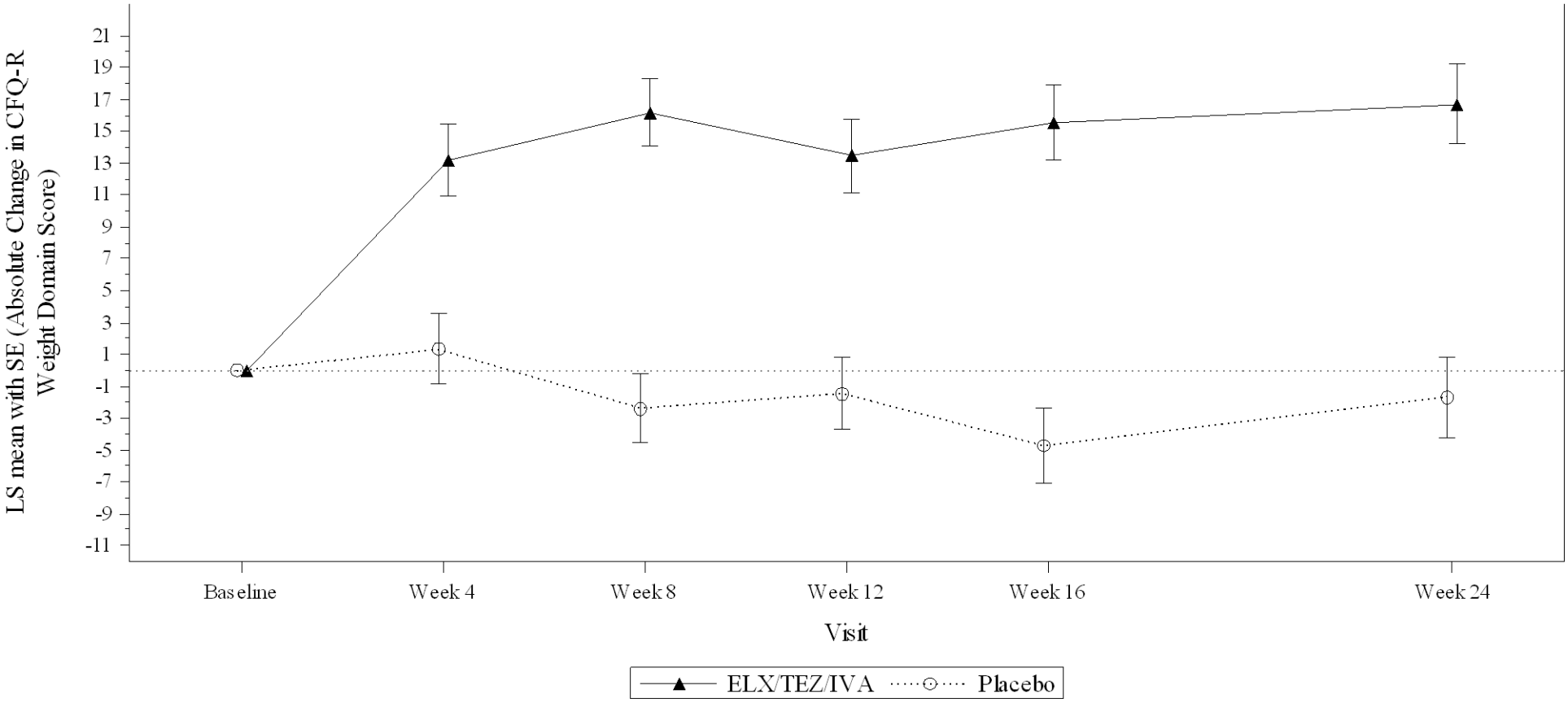
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Age at Screening ≥ 18 years

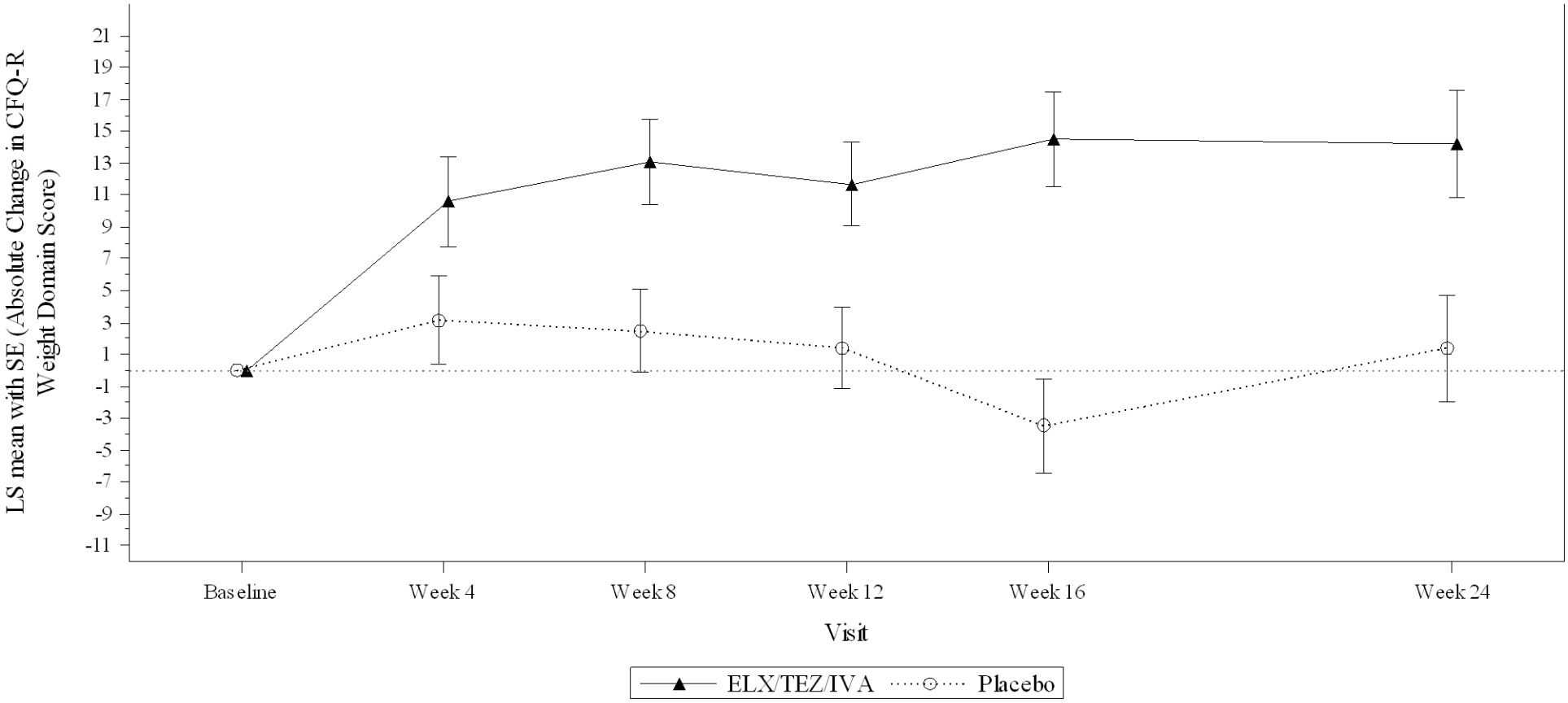
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male

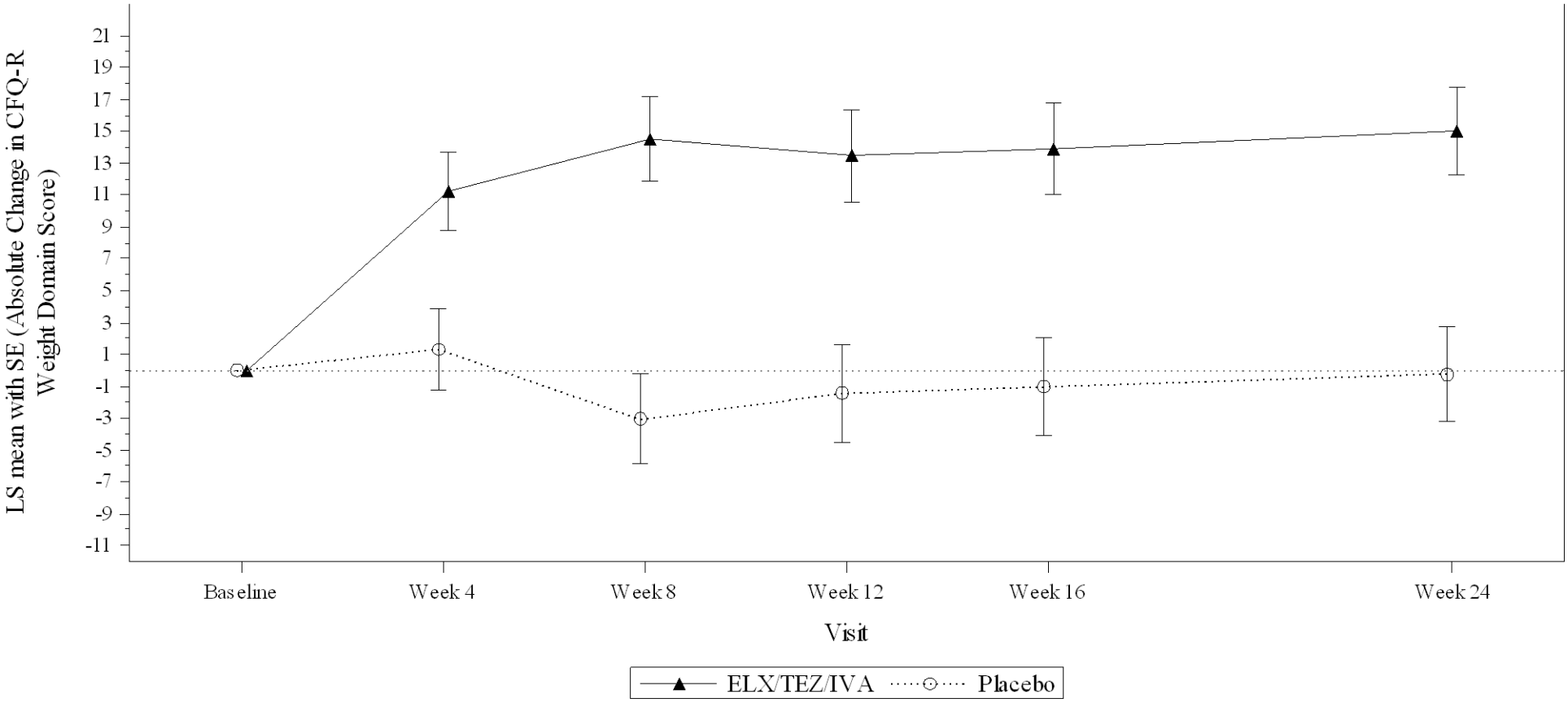
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Female

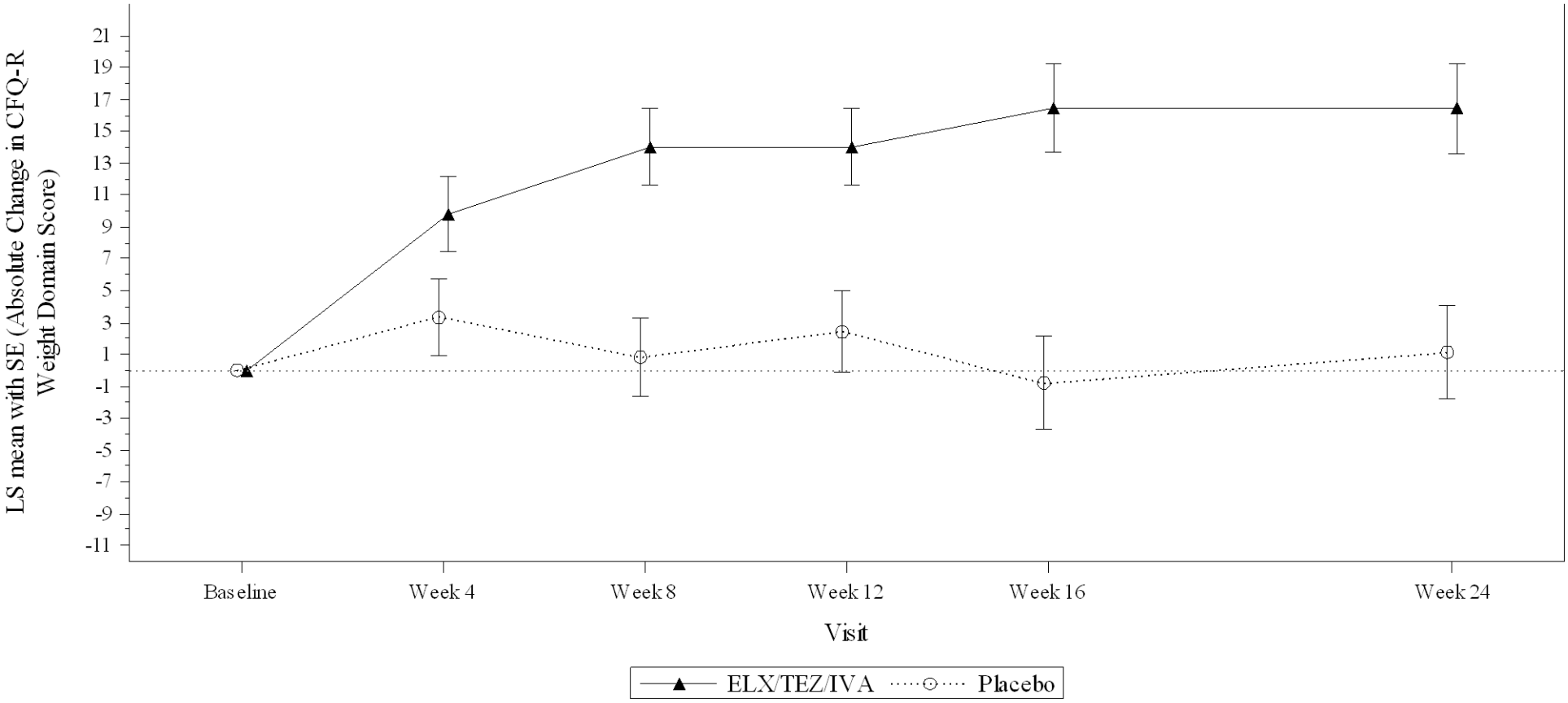
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Region = North America

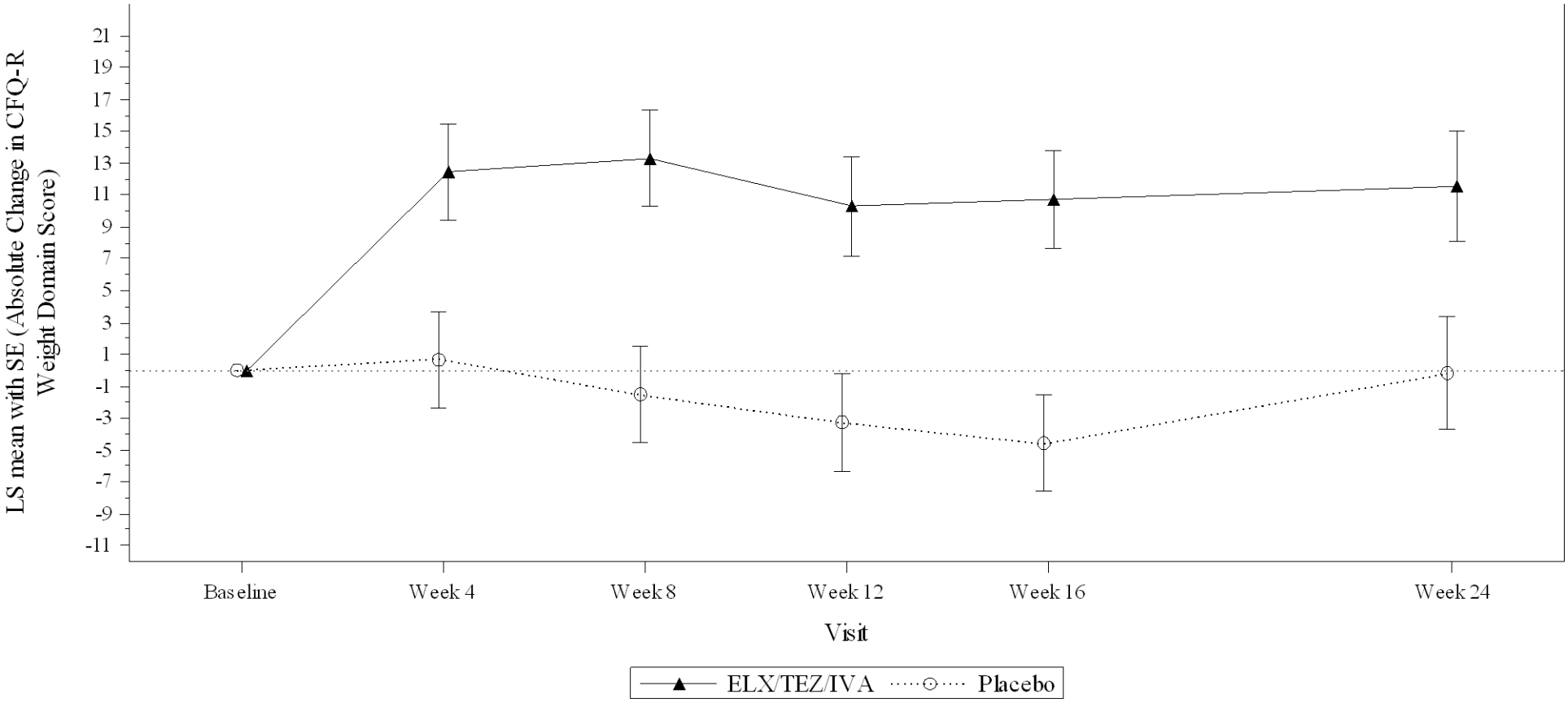
-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
-Baseline is defined as the 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Figure 2.2.10.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score at Each Visit up to Week 24 by Subgroups
Pooled 'Children Ages 12 and 13' Version and 'Adolescents and Adults' Version
Full Analysis Set
Domain: Weight
Region = Europe (include Australia)

-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.



-Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 $ppFEV_1$, age group at screening (<18 vs ≥18 years), and sex (male vs female) as covariates. For age subgroup factor, age covariate is removed from MMRM. For sex subgroup factor, sex covariate is removed from MMRM.
Program: VX445\102\Germandossier\prod\figures\f-qs-abs-cfqr-pooled-vis-24wks-sub.sas Creation: 29JAN2020 22:18

Table 3.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any TEAEs	187 (93.03)	187 (92.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.9424, 1.0506)
P-value vs. Placebo [1]		0.8580
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9333 (0.4382, 1.9878)
P-value vs. Placebo [2]		0.8580
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0046 (-0.0551, 0.0458)
P-value vs. Placebo [3]		0.8580
Infections and infestations	98 (48.76)	104 (51.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0560 (0.8689, 1.2833)
P-value vs. Placebo [1]		0.5840
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1154 (0.7547, 1.6485)
P-value vs. Placebo [2]		0.5839
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0273 (-0.0703, 0.1249)
P-value vs. Placebo [3]		0.5837

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Upper respiratory tract infection	22 (10.95)	24 (11.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0855 (0.6297, 1.8713)
P-value vs. Placebo [1]		0.7678
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0970 (0.5933, 2.0283)
P-value vs. Placebo [2]		0.7677
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0094 (-0.0527, 0.0714)
P-value vs. Placebo [3]		0.7676
Nasopharyngitis	26 (12.94)	22 (10.89)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8420 (0.4940, 1.4349)
P-value vs. Placebo [1]		0.5271
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8226 (0.4494, 1.5060)
P-value vs. Placebo [2]		0.5269
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0204 (-0.0837, 0.0428)
P-value vs. Placebo [3]		0.5263

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Rhinitis	11 (5.47)	15 (7.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3569 (0.6389, 2.8815)
P-value vs. Placebo [1]		0.4271
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3855 (0.6202, 3.0952)
P-value vs. Placebo [2]		0.4266
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0195 (-0.0284, 0.0674)
P-value vs. Placebo [3]		0.4244
Influenza	3 (1.49)	14 (6.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.6436 (1.3552, 15.9115)
P-value vs. Placebo [1]		0.0145
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9149 (1.3902, 17.3760)
P-value vs. Placebo [2]		0.0135
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0544 (0.0156, 0.0932)
P-value vs. Placebo [3]		0.0061

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Sinusitis	8 (3.98)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3682 (0.5621, 3.3302)
P-value vs. Placebo [1]		0.4897
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3894 (0.5469, 3.5300)
P-value vs. Placebo [2]		0.4894
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0147 (-0.0267, 0.0560)
P-value vs. Placebo [3]		0.4873
Viral upper respiratory tract infection	4 (1.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2389 (0.7008, 7.1525)
P-value vs. Placebo [1]		0.1738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2966 (0.6956, 7.5825)
P-value vs. Placebo [2]		0.1725
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0097, 0.0590)
P-value vs. Placebo [3]		0.1599

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	129 (64.18)	100 (49.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7714 (0.6486, 0.9174)
P-value vs. Placebo [1]		0.0033
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5472 (0.3672, 0.8155)
P-value vs. Placebo [2]		0.0031
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1467 (-0.2424, -0.0511)
P-value vs. Placebo [3]		0.0026
Sputum increased	39 (19.40)	40 (19.80)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0206 (0.6872, 1.5156)
P-value vs. Placebo [1]		0.9196
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0256 (0.6271, 1.6773)
P-value vs. Placebo [2]		0.9196
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0040 (-0.0735, 0.0815)
P-value vs. Placebo [3]		0.9196

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Cough	77 (38.31)	34 (16.83)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4394 (0.3086, 0.6255)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3259 (0.2046, 0.5191)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2148 (-0.2995, -0.1300)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001
Oropharyngeal pain	25 (12.44)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.4572, 1.3861)
P-value vs. Placebo [1]		0.4202
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7736 (0.4147, 1.4431)
P-value vs. Placebo [2]		0.4197
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0254 (-0.0868, 0.0361)
P-value vs. Placebo [3]		0.4186

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nasal congestion	15 (7.46)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2604 (0.6592, 2.4100)
P-value vs. Placebo [1]		0.4841
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2874 (0.6348, 2.6109)
P-value vs. Placebo [2]		0.4837
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0194 (-0.0348, 0.0737)
P-value vs. Placebo [3]		0.4824
Rhinorrhoea	6 (2.99)	17 (8.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8193 (1.1349, 7.0040)
P-value vs. Placebo [1]		0.0256
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9865 (1.1525, 7.7392)
P-value vs. Placebo [2]		0.0243
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0543 (0.0094, 0.0992)
P-value vs. Placebo [3]		0.0178

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Productive cough	16 (7.96)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7463 (0.3623, 1.5371)
P-value vs. Placebo [1]		0.4273
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7303 (0.3363, 1.5857)
P-value vs. Placebo [2]		0.4268
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0202 (-0.0698, 0.0294)
P-value vs. Placebo [3]		0.4251
Haemoptysis	28 (13.93)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3909 (0.2001, 0.7636)
P-value vs. Placebo [1]		0.0060
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3558 (0.1720, 0.7363)
P-value vs. Placebo [2]		0.0053
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0848 (-0.1420, -0.0277)
P-value vs. Placebo [3]		0.0036

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Respiration abnormal	4 (1.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2389 (0.7008, 7.1525)
P-value vs. Placebo [1]		0.1738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2966 (0.6956, 7.5825)
P-value vs. Placebo [2]		0.1725
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0097, 0.0590)
P-value vs. Placebo [3]		0.1599
Sinus congestion	8 (3.98)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8707 (0.3218, 2.3559)
P-value vs. Placebo [1]		0.7851
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8660 (0.3080, 2.4348)
P-value vs. Placebo [2]		0.7851
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0051 (-0.0421, 0.0318)
P-value vs. Placebo [3]		0.7849

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Dyspnoea	13 (6.47)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3827 (0.1390, 1.0537)
P-value vs. Placebo [1]		0.0631
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3670 (0.1284, 1.0495)
P-value vs. Placebo [2]		0.0615
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0399 (-0.0801, 0.0003)
P-value vs. Placebo [3]		0.0515
Gastrointestinal disorders	58 (28.86)	78 (38.61)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3382 (1.0133, 1.7673)
P-value vs. Placebo [1]		0.0401
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5509 (1.0228, 2.3517)
P-value vs. Placebo [2]		0.0388
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0976 (0.0058, 0.1894)
P-value vs. Placebo [3]		0.0373

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Diarrhoea	14 (6.97)	26 (12.87)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8479 (0.9944, 3.4341)
P-value vs. Placebo [1]		0.0521
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9732 (0.9981, 3.9009)
P-value vs. Placebo [2]		0.0506
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0591 (0.0010, 0.1171)
P-value vs. Placebo [3]		0.0462
Abdominal pain	12 (5.97)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6584 (0.8331, 3.3015)
P-value vs. Placebo [1]		0.1499
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7308 (0.8224, 3.6423)
P-value vs. Placebo [2]		0.1485
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0393 (-0.0133, 0.0919)
P-value vs. Placebo [3]		0.1432

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nausea	14 (6.97)	16 (7.92)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1372 (0.5703, 2.2677)
P-value vs. Placebo [1]		0.7150
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1490 (0.5452, 2.4214)
P-value vs. Placebo [2]		0.7150
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0096 (-0.0417, 0.0608)
P-value vs. Placebo [3]		0.7147
Vomiting	10 (4.98)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.5279, 2.7008)
P-value vs. Placebo [1]		0.6702
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2063 (0.5090, 2.8590)
P-value vs. Placebo [2]		0.6701
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0097 (-0.0347, 0.0540)
P-value vs. Placebo [3]		0.6696

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Abdominal pain upper	6 (2.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4926 (0.5413, 4.1160)
P-value vs. Placebo [1]		0.4390
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5155 (0.5293, 4.3395)
P-value vs. Placebo [2]		0.4386
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0147 (-0.0222, 0.0516)
P-value vs. Placebo [3]		0.4350
Flatulence	3 (1.49)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.8201, 10.8658)
P-value vs. Placebo [1]		0.0971
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0777 (0.8209, 11.5396)
P-value vs. Placebo [2]		0.0955
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0296 (-0.0034, 0.0627)
P-value vs. Placebo [3]		0.0787

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Constipation	12 (5.97)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1904, 1.2998)
P-value vs. Placebo [1]		0.1542
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4821 (0.1773, 1.3108)
P-value vs. Placebo [2]		0.1528
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0300 (-0.0703, 0.0103)
P-value vs. Placebo [3]		0.1442
Investigations	71 (35.32)	66 (32.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9250 (0.7044, 1.2145)
P-value vs. Placebo [1]		0.5746
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8886 (0.5883, 1.3422)
P-value vs. Placebo [2]		0.5745
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0265 (-0.1190, 0.0660)
P-value vs. Placebo [3]		0.5743

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Alanine aminotransferase increased	7 (3.48)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8430 (1.2295, 6.5742)
P-value vs. Placebo [1]		0.0146
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0455 (1.2580, 7.3732)
P-value vs. Placebo [2]		0.0136
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0642 (0.0158, 0.1125)
P-value vs. Placebo [3]		0.0093
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.99)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.7265 (1.6369, 13.6477)
P-value vs. Placebo [1]		0.0041
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1134 (1.7075, 15.3129)
P-value vs. Placebo [2]		0.0035
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0742 (0.0295, 0.1188)
P-value vs. Placebo [3]		0.0011

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Blood creatine phosphokinase increased	9 (4.48)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1007 (0.9739, 4.5310)
P-value vs. Placebo [1]		0.0584
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2149 (0.9770, 5.0217)
P-value vs. Placebo [2]		0.0569
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0493 (-0.0001, 0.0987)
P-value vs. Placebo [3]		0.0504
Blood bilirubin increased	2 (1.00)	10 (4.95)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.9752 (1.1040, 22.4221)
P-value vs. Placebo [1]		0.0367
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1823 (1.1209, 23.9584)
P-value vs. Placebo [2]		0.0352
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0396 (0.0066, 0.0725)
P-value vs. Placebo [3]		0.0185

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
C-reactive protein increased	4 (1.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7413 (0.5178, 5.8562)
P-value vs. Placebo [1]		0.3701
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7679 (0.5094, 6.1358)
P-value vs. Placebo [2]		0.3694
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0170, 0.0465)
P-value vs. Placebo [3]		0.3627
Bacterial test positive	10 (4.98)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1731, 1.4297)
P-value vs. Placebo [1]		0.1949
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4848 (0.1627, 1.4445)
P-value vs. Placebo [2]		0.1937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0250 (-0.0619, 0.0119)
P-value vs. Placebo [3]		0.1844

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nervous system disorders	40 (19.90)	50 (24.75)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2438 (0.8617, 1.7954)
P-value vs. Placebo [1]		0.2440
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3240 (0.8265, 2.1209)
P-value vs. Placebo [2]		0.2430
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0485 (-0.0326, 0.1297)
P-value vs. Placebo [3]		0.2414
Headache	30 (14.93)	35 (17.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1609 (0.7426, 1.8149)
P-value vs. Placebo [1]		0.5129
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1946 (0.7016, 2.0341)
P-value vs. Placebo [2]		0.5126
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0240 (-0.0478, 0.0958)
P-value vs. Placebo [3]		0.5120

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Dizziness	5 (2.49)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3931 (0.4496, 4.3164)
P-value vs. Placebo [1]		0.5656
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4072 (0.4391, 4.5097)
P-value vs. Placebo [2]		0.5654
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0098 (-0.0234, 0.0429)
P-value vs. Placebo [3]		0.5633
Skin and subcutaneous tissue disorders	29 (14.43)	46 (22.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5784 (1.0353, 2.4063)
P-value vs. Placebo [1]		0.0339
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7489 (1.0473, 2.9205)
P-value vs. Placebo [2]		0.0326
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0834 (0.0079, 0.1590)
P-value vs. Placebo [3]		0.0304

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Rash	9 (4.48)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.9160, 4.3238)
P-value vs. Placebo [1]		0.0822
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0870 (0.9143, 4.7636)
P-value vs. Placebo [2]		0.0806
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0443 (-0.0043, 0.0929)
P-value vs. Placebo [3]		0.0737
Acne	3 (1.49)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3218 (0.6090, 8.8522)
P-value vs. Placebo [1]		0.2174
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3692 (0.6039, 9.2947)
P-value vs. Placebo [2]		0.2162
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0197 (-0.0106, 0.0500)
P-value vs. Placebo [3]		0.2017

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
General disorders and administration site conditions	55 (27.36)	33 (16.34)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5970 (0.4063, 0.8773)
P-value vs. Placebo [1]		0.0086
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5183 (0.3191, 0.8419)
P-value vs. Placebo [2]		0.0079
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1103 (-0.1903, -0.0303)
P-value vs. Placebo [3]		0.0069
Pyrexia	19 (9.45)	17 (8.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8903 (0.4768, 1.6625)
P-value vs. Placebo [1]		0.7154
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8802 (0.4435, 1.7472)
P-value vs. Placebo [2]		0.7153
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0104 (-0.0661, 0.0453)
P-value vs. Placebo [3]		0.7152

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Fatigue	20 (9.95)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4478 (0.2090, 0.9595)
P-value vs. Placebo [1]		0.0388
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4220 (0.1873, 0.9510)
P-value vs. Placebo [2]		0.0374
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0549 (-0.1052, -0.0047)
P-value vs. Placebo [3]		0.0320
Malaise	5 (2.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.3704, 3.8497)
P-value vs. Placebo [1]		0.7665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2000 (0.3603, 3.9970)
P-value vs. Placebo [2]		0.7665
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0270, 0.0366)
P-value vs. Placebo [3]		0.7661

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (14.93)	27 (13.37)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8955 (0.5531, 1.4500)
P-value vs. Placebo [1]		0.6536
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8794 (0.5018, 1.5412)
P-value vs. Placebo [2]		0.6535
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0156 (-0.0836, 0.0524)
P-value vs. Placebo [3]		0.6533
Arthralgia	6 (2.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1609 (0.3971, 3.3939)
P-value vs. Placebo [1]		0.7852
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1667 (0.3851, 3.5342)
P-value vs. Placebo [2]		0.7852
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0297, 0.0393)
P-value vs. Placebo [3]		0.7849

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Myalgia	5 (2.49)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.2926, 3.3843)
P-value vs. Placebo [1]		0.9937
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9949 (0.2836, 3.4909)
P-value vs. Placebo [2]		0.9937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0001 (-0.0305, 0.0303)
P-value vs. Placebo [3]		0.9937
Musculoskeletal chest pain	8 (3.98)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3731 (0.1004, 1.3863)
P-value vs. Placebo [1]		0.1410
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3637 (0.0951, 1.3912)
P-value vs. Placebo [2]		0.1395
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0249 (-0.0567, 0.0068)
P-value vs. Placebo [3]		0.1236

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (3.98)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (1.1219, 5.5160)
P-value vs. Placebo [1]		0.0249
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6511 (1.1393, 6.1689)
P-value vs. Placebo [2]		0.0237
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0592 (0.0099, 0.1085)
P-value vs. Placebo [3]		0.0185
Metabolism and nutrition disorders	15 (7.46)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.6191, 2.3029)
P-value vs. Placebo [1]		0.5966
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2130 (0.5935, 2.4794)
P-value vs. Placebo [2]		0.5965
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0145 (-0.0390, 0.0680)
P-value vs. Placebo [3]		0.5958

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Hypoglycaemia	2 (1.00)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.4777 (0.9796, 20.4666)
P-value vs. Placebo [1]		0.0532
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.6399 (0.9898, 21.7499)
P-value vs. Placebo [2]		0.0515
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0346 (0.0030, 0.0662)
P-value vs. Placebo [3]		0.0318
Decreased appetite	9 (4.48)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2211 (0.0484, 1.0107)
P-value vs. Placebo [1]		0.0516
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2133 (0.0455, 1.0000)
P-value vs. Placebo [2]		0.0500
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0349 (-0.0666, -0.0032)
P-value vs. Placebo [3]		0.0310

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Psychiatric disorders	11 (5.47)	13 (6.44)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1760 (0.5397, 2.5624)
P-value vs. Placebo [1]		0.6833
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1881 (0.5192, 2.7187)
P-value vs. Placebo [2]		0.6833
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0096 (-0.0366, 0.0558)
P-value vs. Placebo [3]		0.6828
Reproductive system and breast disorders	2 (1.00)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.9703 (1.3534, 26.3364)
P-value vs. Placebo [1]		0.0183
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2842 (1.3881, 28.4495)
P-value vs. Placebo [2]		0.0171
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0495 (0.0141, 0.0848)
P-value vs. Placebo [3]		0.0061

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Eye disorders	10 (4.98)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.3208, 1.9756)
P-value vs. Placebo [1]		0.6228
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7876 (0.3043, 2.0384)
P-value vs. Placebo [2]		0.6227
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0101 (-0.0505, 0.0302)
P-value vs. Placebo [3]		0.6220
Ear and labyrinth disorders	4 (1.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7413 (0.5178, 5.8562)
P-value vs. Placebo [1]		0.3701
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7679 (0.5094, 6.1358)
P-value vs. Placebo [2]		0.3694
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0170, 0.0465)
P-value vs. Placebo [3]		0.3627

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (2.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.3704, 3.8497)
P-value vs. Placebo [1]		0.7665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2000 (0.3603, 3.9970)
P-value vs. Placebo [2]		0.7665
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0270, 0.0366)
P-value vs. Placebo [3]		0.7661
Renal and urinary disorders	10 (4.98)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1731, 1.4297)
P-value vs. Placebo [1]		0.1949
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4848 (0.1627, 1.4445)
P-value vs. Placebo [2]		0.1937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0250 (-0.0619, 0.0119)
P-value vs. Placebo [3]		0.1844

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any TEAEs	187 (93.03)	187 (92.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.9424, 1.0506)
P-value vs. Placebo [1]		0.8580
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9333 (0.4382, 1.9878)
P-value vs. Placebo [2]		0.8580
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0046 (-0.0551, 0.0458)
P-value vs. Placebo [3]		0.8580
Grade 1	71 (35.32)	75 (37.13)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0511 (0.8111, 1.3622)
P-value vs. Placebo [1]		0.7063
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0813 (0.7202, 1.6234)
P-value vs. Placebo [2]		0.7062
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0181 (-0.0758, 0.1119)
P-value vs. Placebo [3]		0.7061

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	107 (53.23)	93 (46.04)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8649 (0.7097, 1.0539)
P-value vs. Placebo [1]		0.1500
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7495 (0.5067, 1.1088)
P-value vs. Placebo [2]		0.1490
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0719 (-0.1693, 0.0254)
P-value vs. Placebo [3]		0.1476
Grade 3	8 (3.98)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3632 (1.0591, 5.2734)
P-value vs. Placebo [1]		0.0357
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.5048 (1.0701, 5.8629)
P-value vs. Placebo [2]		0.0343
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0543 (0.0058, 0.1027)
P-value vs. Placebo [3]		0.0283

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Infections and infestations	98 (48.76)	104 (51.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0560 (0.8689, 1.2833)
P-value vs. Placebo [1]		0.5840
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1154 (0.7547, 1.6485)
P-value vs. Placebo [2]		0.5839
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0273 (-0.0703, 0.1249)
P-value vs. Placebo [3]		0.5837

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	58 (28.86)	53 (26.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9093 (0.6622, 1.2486)
P-value vs. Placebo [1]		0.5567
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8770 (0.5663, 1.3582)
P-value vs. Placebo [2]		0.5565
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0262 (-0.1134, 0.0610)
P-value vs. Placebo [3]		0.5562
Grade 2	39 (19.40)	48 (23.76)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2247 (0.8420, 1.7814)
P-value vs. Placebo [1]		0.2891
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2947 (0.8038, 2.0853)
P-value vs. Placebo [2]		0.2882
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0436 (-0.0366, 0.1238)
P-value vs. Placebo [3]		0.2868

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	1 (0.50)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.3131, 28.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.3418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0151 (0.3110, 29.2327)
P-value vs. Placebo [2]		0.3410
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0094, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Upper respiratory tract infection	22 (10.95)	24 (11.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0855 (0.6297, 1.8713)
P-value vs. Placebo [1]		0.7678
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0970 (0.5933, 2.0283)
P-value vs. Placebo [2]		0.7677
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0094 (-0.0527, 0.0714)
P-value vs. Placebo [3]		0.7676
Grade 1	15 (7.46)	17 (8.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1277 (0.5792, 2.1957)
P-value vs. Placebo [1]		0.7237
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1395 (0.5527, 2.3492)
P-value vs. Placebo [2]		0.7236
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0095 (-0.0432, 0.0623)
P-value vs. Placebo [3]		0.7234

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	7 (3.48)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.3555, 2.7852)
P-value vs. Placebo [1]		0.9925
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9949 (0.3425, 2.8898)
P-value vs. Placebo [2]		0.9925
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0002 (-0.0359, 0.0356)
P-value vs. Placebo [3]		0.9925
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Nasopharyngitis	26 (12.94)	22 (10.89)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8420 (0.4940, 1.4349)
P-value vs. Placebo [1]		0.5271
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8226 (0.4494, 1.5060)
P-value vs. Placebo [2]		0.5269
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0204 (-0.0837, 0.0428)
P-value vs. Placebo [3]		0.5263

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	21 (10.45)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9003 (0.4995, 1.6226)
P-value vs. Placebo [1]		0.7267
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8899 (0.4628, 1.7112)
P-value vs. Placebo [2]		0.7266
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0104 (-0.0688, 0.0480)
P-value vs. Placebo [3]		0.7265
Grade 2	5 (2.49)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5970 (0.1446, 2.4650)
P-value vs. Placebo [1]		0.4759
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5910 (0.1393, 2.5064)
P-value vs. Placebo [2]		0.4755
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0373, 0.0172)
P-value vs. Placebo [3]		0.4707

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Rhinitis	11 (5.47)	15 (7.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3569 (0.6389, 2.8815)
P-value vs. Placebo [1]		0.4271
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3855 (0.6202, 3.0952)
P-value vs. Placebo [2]		0.4266
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0195 (-0.0284, 0.0674)
P-value vs. Placebo [3]		0.4244
Grade 1	10 (4.98)	14 (6.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3931 (0.6337, 3.0623)
P-value vs. Placebo [1]		0.4094
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4223 (0.6164, 3.2819)
P-value vs. Placebo [2]		0.4089
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0196 (-0.0266, 0.0657)
P-value vs. Placebo [3]		0.4063

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Influenza	3 (1.49)	14 (6.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.6436 (1.3552, 15.9115)
P-value vs. Placebo [1]		0.0145
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.9149 (1.3902, 17.3760)
P-value vs. Placebo [2]		0.0135
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0544 (0.0156, 0.0932)
P-value vs. Placebo [3]		0.0061

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	0	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0198 (0.0006, 0.0390)
P-value vs. Placebo [3]		0.0434
Grade 2	3 (1.49)	10 (4.95)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3168 (0.9265, 11.8740)
P-value vs. Placebo [1]		0.0654
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.4375 (0.9318, 12.6814)
P-value vs. Placebo [2]		0.0638
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0346 (0.0003, 0.0689)
P-value vs. Placebo [3]		0.0481

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Sinusitis	8 (3.98)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3682 (0.5621, 3.3302)
P-value vs. Placebo [1]		0.4897
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3894 (0.5469, 3.5300)
P-value vs. Placebo [2]		0.4894
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0147 (-0.0267, 0.0560)
P-value vs. Placebo [3]		0.4873
Grade 1	5 (2.49)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3980 (0.0781, 2.0277)
P-value vs. Placebo [1]		0.2674
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3920 (0.0752, 2.0444)
P-value vs. Placebo [2]		0.2664
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0150 (-0.0405, 0.0105)
P-value vs. Placebo [3]		0.2497

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	3 (1.49)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.8201, 10.8658)
P-value vs. Placebo [1]		0.0971
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0777 (0.8209, 11.5396)
P-value vs. Placebo [2]		0.0955
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0296 (-0.0034, 0.0627)
P-value vs. Placebo [3]		0.0787
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Viral upper respiratory tract infection	4 (1.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2389 (0.7008, 7.1525)
P-value vs. Placebo [1]		0.1738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2966 (0.6956, 7.5825)
P-value vs. Placebo [2]		0.1725
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0097, 0.0590)
P-value vs. Placebo [3]		0.1599

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	4 (1.99)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2438 (0.3389, 4.5648)
P-value vs. Placebo [1]		0.7422
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2500 (0.3308, 4.7241)
P-value vs. Placebo [2]		0.7422
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0049 (-0.0240, 0.0337)
P-value vs. Placebo [3]		0.7416
Grade 2	0	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0198 (0.0006, 0.0390)
P-value vs. Placebo [3]		0.0434

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	129 (64.18)	100 (49.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7714 (0.6486, 0.9174)
P-value vs. Placebo [1]		0.0033
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5472 (0.3672, 0.8155)
P-value vs. Placebo [2]		0.0031
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1467 (-0.2424, -0.0511)
P-value vs. Placebo [3]		0.0026
Grade 1	76 (37.81)	73 (36.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9558 (0.7406, 1.2334)
P-value vs. Placebo [1]		0.7281
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9307 (0.6210, 1.3949)
P-value vs. Placebo [2]		0.7281
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0167 (-0.1110, 0.0775)
P-value vs. Placebo [3]		0.7280

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	52 (25.87)	24 (11.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4593 (0.2950, 0.7149)
P-value vs. Placebo [1]		0.0006
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3863 (0.2273, 0.6566)
P-value vs. Placebo [2]		0.0004
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1399 (-0.2151, -0.0647)
P-value vs. Placebo [3]		0.0003
Grade 3	1 (0.50)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.3131, 28.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.3418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0151 (0.3110, 29.2327)
P-value vs. Placebo [2]		0.3410
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0094, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Sputum increased	39 (19.40)	40 (19.80)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0206 (0.6872, 1.5156)
P-value vs. Placebo [1]		0.9196
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0256 (0.6271, 1.6773)
P-value vs. Placebo [2]		0.9196
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0040 (-0.0735, 0.0815)
P-value vs. Placebo [3]		0.9196

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	26 (12.94)	35 (17.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3395 (0.8385, 2.1397)
P-value vs. Placebo [1]		0.2213
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4106 (0.8139, 2.4449)
P-value vs. Placebo [2]		0.2202
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0439 (-0.0259, 0.1137)
P-value vs. Placebo [3]		0.2178
Grade 2	13 (6.47)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3827 (0.1390, 1.0537)
P-value vs. Placebo [1]		0.0631
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3670 (0.1284, 1.0495)
P-value vs. Placebo [2]		0.0615
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0399 (-0.0801, 0.0003)
P-value vs. Placebo [3]		0.0515

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Cough	77 (38.31)	34 (16.83)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4394 (0.3086, 0.6255)
P-value vs. Placebo [1]		<0.0001
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3259 (0.2046, 0.5191)
P-value vs. Placebo [2]		<0.0001
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2148 (-0.2995, -0.1300)
P-value vs. Placebo [3]		<0.0001
Grade 1	54 (26.87)	30 (14.85)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5528 (0.3701, 0.8258)
P-value vs. Placebo [1]		0.0038
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4748 (0.2887, 0.7810)
P-value vs. Placebo [2]		0.0034
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1201 (-0.1986, -0.0417)
P-value vs. Placebo [3]		0.0027

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	23 (11.44)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1731 (0.0609, 0.4914)
P-value vs. Placebo [1]		0.0010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1563 (0.0530, 0.4608)
P-value vs. Placebo [2]		0.0008
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0946 (-0.1426, -0.0466)
P-value vs. Placebo [3]		0.0001
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Oropharyngeal pain	25 (12.44)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.4572, 1.3861)
P-value vs. Placebo [1]		0.4202
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7736 (0.4147, 1.4431)
P-value vs. Placebo [2]		0.4197
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0254 (-0.0868, 0.0361)
P-value vs. Placebo [3]		0.4186

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	22 (10.95)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8594 (0.4802, 1.5378)
P-value vs. Placebo [1]		0.6097
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8448 (0.4421, 1.6141)
P-value vs. Placebo [2]		0.6096
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0154 (-0.0744, 0.0436)
P-value vs. Placebo [3]		0.6092
Grade 2	3 (1.49)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3317 (0.0348, 3.1618)
P-value vs. Placebo [1]		0.3374
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3284 (0.0339, 3.1836)
P-value vs. Placebo [2]		0.3366
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0293, 0.0094)
P-value vs. Placebo [3]		0.3125

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nasal congestion	15 (7.46)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2604 (0.6592, 2.4100)
P-value vs. Placebo [1]		0.4841
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2874 (0.6348, 2.6109)
P-value vs. Placebo [2]		0.4837
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0194 (-0.0348, 0.0737)
P-value vs. Placebo [3]		0.4824
Grade 1	14 (6.97)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2793 (0.6543, 2.5016)
P-value vs. Placebo [1]		0.4715
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3067 (0.6313, 2.7046)
P-value vs. Placebo [2]		0.4711
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0195 (-0.0333, 0.0722)
P-value vs. Placebo [3]		0.4697

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Rhinorrhoea	6 (2.99)	17 (8.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8193 (1.1349, 7.0040)
P-value vs. Placebo [1]		0.0256
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9865 (1.1525, 7.7392)
P-value vs. Placebo [2]		0.0243
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0543 (0.0094, 0.0992)
P-value vs. Placebo [3]		0.0178

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	5 (2.49)	14 (6.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7861 (1.0226, 7.5908)
P-value vs. Placebo [1]		0.0451
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9191 (1.0312, 8.2633)
P-value vs. Placebo [2]		0.0436
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0444 (0.0033, 0.0855)
P-value vs. Placebo [3]		0.0342
Grade 2	1 (0.50)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.3131, 28.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.3418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0151 (0.3110, 29.2327)
P-value vs. Placebo [2]		0.3410
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0094, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Productive cough	16 (7.96)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7463 (0.3623, 1.5371)
P-value vs. Placebo [1]		0.4273
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7303 (0.3363, 1.5857)
P-value vs. Placebo [2]		0.4268
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0202 (-0.0698, 0.0294)
P-value vs. Placebo [3]		0.4251
Grade 1	10 (4.98)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6965 (0.2705, 1.7937)
P-value vs. Placebo [1]		0.4537
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6856 (0.2557, 1.8384)
P-value vs. Placebo [2]		0.4533
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0151 (-0.0543, 0.0241)
P-value vs. Placebo [3]		0.4508

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	6 (2.99)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6634 (0.1901, 2.3154)
P-value vs. Placebo [1]		0.5199
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6566 (0.1825, 2.3626)
P-value vs. Placebo [2]		0.5196
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0404, 0.0203)
P-value vs. Placebo [3]		0.5167
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Haemoptysis	28 (13.93)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3909 (0.2001, 0.7636)
P-value vs. Placebo [1]		0.0060
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3558 (0.1720, 0.7363)
P-value vs. Placebo [2]		0.0053
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0848 (-0.1420, -0.0277)
P-value vs. Placebo [3]		0.0036

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	22 (10.95)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4071 (0.1922, 0.8622)
P-value vs. Placebo [1]		0.0189
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3794 (0.1702, 0.8459)
P-value vs. Placebo [2]		0.0178
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0649 (-0.1166, -0.0132)
P-value vs. Placebo [3]		0.0139
Grade 2	5 (2.49)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1990 (0.0235, 1.6883)
P-value vs. Placebo [1]		0.1389
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1950 (0.0226, 1.6844)
P-value vs. Placebo [2]		0.1373
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0199 (-0.0435, 0.0037)
P-value vs. Placebo [3]		0.0981

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Respiration abnormal	4 (1.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.2389 (0.7008, 7.1525)
P-value vs. Placebo [1]		0.1738
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2966 (0.6956, 7.5825)
P-value vs. Placebo [2]		0.1725
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0097, 0.0590)
P-value vs. Placebo [3]		0.1599
Grade 1	2 (1.00)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.4827 (0.7324, 16.5616)
P-value vs. Placebo [1]		0.1168
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5718 (0.7329, 17.4074)
P-value vs. Placebo [2]		0.1152
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0040, 0.0534)
P-value vs. Placebo [3]		0.0917

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	2 (1.00)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.1415, 6.9954)
P-value vs. Placebo [1]		0.9960
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.1388, 7.1331)
P-value vs. Placebo [2]		0.9960
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0194, 0.0193)
P-value vs. Placebo [3]		0.9960
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Sinus congestion	8 (3.98)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8707 (0.3218, 2.3559)
P-value vs. Placebo [1]		0.7851
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8660 (0.3080, 2.4348)
P-value vs. Placebo [2]		0.7851
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0051 (-0.0421, 0.0318)
P-value vs. Placebo [3]		0.7849

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	7 (3.48)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8529 (0.2917, 2.4935)
P-value vs. Placebo [1]		0.7713
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8484 (0.2801, 2.5701)
P-value vs. Placebo [2]		0.7713
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0051 (-0.0396, 0.0294)
P-value vs. Placebo [3]		0.7710
Grade 2	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Dyspnoea	13 (6.47)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3827 (0.1390, 1.0537)
P-value vs. Placebo [1]		0.0631
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3670 (0.1284, 1.0495)
P-value vs. Placebo [2]		0.0615
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0399 (-0.0801, 0.0003)
P-value vs. Placebo [3]		0.0515
Grade 1	9 (4.48)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3317 (0.0911, 1.2073)
P-value vs. Placebo [1]		0.0941
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3216 (0.0858, 1.2058)
P-value vs. Placebo [2]		0.0925
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0299 (-0.0630, 0.0032)
P-value vs. Placebo [3]		0.0764

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	4 (1.99)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.0922, 2.6859)
P-value vs. Placebo [1]		0.4171
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4925 (0.0892, 2.7196)
P-value vs. Placebo [2]		0.4166
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0336, 0.0136)
P-value vs. Placebo [3]		0.4072
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Gastrointestinal disorders	58 (28.86)	78 (38.61)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3382 (1.0133, 1.7673)
P-value vs. Placebo [1]		0.0401
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5509 (1.0228, 2.3517)
P-value vs. Placebo [2]		0.0388
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0976 (0.0058, 0.1894)
P-value vs. Placebo [3]		0.0373

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	33 (16.42)	55 (27.23)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6584 (1.1286, 2.4369)
P-value vs. Placebo [1]		0.0100
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9048 (1.1727, 3.0937)
P-value vs. Placebo [2]		0.0092
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1081 (0.0282, 0.1880)
P-value vs. Placebo [3]		0.0080
Grade 2	23 (11.44)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8220 (0.4624, 1.4614)
P-value vs. Placebo [1]		0.5043
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8035 (0.4230, 1.5264)
P-value vs. Placebo [2]		0.5040
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0204 (-0.0800, 0.0393)
P-value vs. Placebo [3]		0.5033

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	2 (1.00)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.3686, 10.7434)
P-value vs. Placebo [1]		0.4237
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0101 (0.3640, 11.0998)
P-value vs. Placebo [2]		0.4232
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0138, 0.0335)
P-value vs. Placebo [3]		0.4134
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Diarrhoea	14 (6.97)	26 (12.87)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8479 (0.9944, 3.4341)
P-value vs. Placebo [1]		0.0521
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9732 (0.9981, 3.9009)
P-value vs. Placebo [2]		0.0506
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0591 (0.0010, 0.1171)
P-value vs. Placebo [3]		0.0462
Grade 1	12 (5.97)	21 (10.40)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7413 (0.8806, 3.4436)
P-value vs. Placebo [1]		0.1109
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8273 (0.8736, 3.8222)
P-value vs. Placebo [2]		0.1093
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0443 (-0.0091, 0.0976)
P-value vs. Placebo [3]		0.1038

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	2 (1.00)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (0.4883, 12.6731)
P-value vs. Placebo [1]		0.2726
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.5254 (0.4842, 13.1708)
P-value vs. Placebo [2]		0.2716
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0106, 0.0402)
P-value vs. Placebo [3]		0.2542
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Abdominal pain	12 (5.97)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6584 (0.8331, 3.3015)
P-value vs. Placebo [1]		0.1499
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7308 (0.8224, 3.6423)
P-value vs. Placebo [2]		0.1485
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0393 (-0.0133, 0.0919)
P-value vs. Placebo [3]		0.1432

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	7 (3.48)	15 (7.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1322 (0.8883, 5.1183)
P-value vs. Placebo [1]		0.0901
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2231 (0.8865, 5.5748)
P-value vs. Placebo [2]		0.0885
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0394 (-0.0047, 0.0836)
P-value vs. Placebo [3]		0.0801
Grade 2	5 (2.49)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.2169, 2.9215)
P-value vs. Placebo [1]		0.7310
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7919 (0.2095, 2.9929)
P-value vs. Placebo [2]		0.7309
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0051 (-0.0339, 0.0238)
P-value vs. Placebo [3]		0.7304

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nausea	14 (6.97)	16 (7.92)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1372 (0.5703, 2.2677)
P-value vs. Placebo [1]		0.7150
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1490 (0.5452, 2.4214)
P-value vs. Placebo [2]		0.7150
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0096 (-0.0417, 0.0608)
P-value vs. Placebo [3]		0.7147
Grade 1	9 (4.48)	13 (6.44)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4373 (0.6285, 3.2868)
P-value vs. Placebo [1]		0.3900
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4674 (0.6127, 3.5141)
P-value vs. Placebo [2]		0.3894
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0196 (-0.0247, 0.0639)
P-value vs. Placebo [3]		0.3863

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	4 (1.99)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7463 (0.1692, 3.2921)
P-value vs. Placebo [1]		0.6992
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7425 (0.1640, 3.3604)
P-value vs. Placebo [2]		0.6991
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0306, 0.0205)
P-value vs. Placebo [3]		0.6981
Grade 3	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Vomiting	10 (4.98)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.5279, 2.7008)
P-value vs. Placebo [1]		0.6702
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2063 (0.5090, 2.8590)
P-value vs. Placebo [2]		0.6701
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0097 (-0.0347, 0.0540)
P-value vs. Placebo [3]		0.6696

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	6 (2.99)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3267 (0.4688, 3.7549)
P-value vs. Placebo [1]		0.5943
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3402 (0.4565, 3.9347)
P-value vs. Placebo [2]		0.5941
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0098 (-0.0260, 0.0455)
P-value vs. Placebo [3]		0.5927
Grade 2	3 (1.49)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3267 (0.3008, 5.8525)
P-value vs. Placebo [1]		0.7089
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3333 (0.2946, 6.0347)
P-value vs. Placebo [2]		0.7088
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0049 (-0.0206, 0.0304)
P-value vs. Placebo [3]		0.7078

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Abdominal pain upper	6 (2.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4926 (0.5413, 4.1160)
P-value vs. Placebo [1]		0.4390
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5155 (0.5293, 4.3395)
P-value vs. Placebo [2]		0.4386
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0147 (-0.0222, 0.0516)
P-value vs. Placebo [3]		0.4350
Grade 1	1 (0.50)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9802 (0.4488, 35.3013)
P-value vs. Placebo [1]		0.2148
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.0404 (0.4476, 36.4683)
P-value vs. Placebo [2]		0.2135
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0067, 0.0364)
P-value vs. Placebo [3]		0.1772

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	5 (2.49)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.2169, 2.9215)
P-value vs. Placebo [1]		0.7310
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7919 (0.2095, 2.9929)
P-value vs. Placebo [2]		0.7309
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0051 (-0.0339, 0.0238)
P-value vs. Placebo [3]		0.7304
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Flatulence	3 (1.49)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.8201, 10.8658)
P-value vs. Placebo [1]		0.0971
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0777 (0.8209, 11.5396)
P-value vs. Placebo [2]		0.0955
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0296 (-0.0034, 0.0627)
P-value vs. Placebo [3]		0.0787

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	3 (1.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.5046, 7.8480)
P-value vs. Placebo [1]		0.3256
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0204 (0.4983, 8.1924)
P-value vs. Placebo [2]		0.3248
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0140, 0.0436)
P-value vs. Placebo [3]		0.3145
Grade 2	0	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0149 (-0.0018, 0.0315)
P-value vs. Placebo [3]		0.0810

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Constipation	12 (5.97)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1904, 1.2998)
P-value vs. Placebo [1]		0.1542
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4821 (0.1773, 1.3108)
P-value vs. Placebo [2]		0.1528
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0300 (-0.0703, 0.0103)
P-value vs. Placebo [3]		0.1442
Grade 1	8 (3.98)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1522, 1.6260)
P-value vs. Placebo [1]		0.2479
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4874 (0.1444, 1.6450)
P-value vs. Placebo [2]		0.2469
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0200 (-0.0532, 0.0132)
P-value vs. Placebo [3]		0.2372

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	4 (1.99)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.0922, 2.6859)
P-value vs. Placebo [1]		0.4171
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4925 (0.0892, 2.7196)
P-value vs. Placebo [2]		0.4166
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0336, 0.0136)
P-value vs. Placebo [3]		0.4072
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Investigations	71 (35.32)	66 (32.67)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9250 (0.7044, 1.2145)
P-value vs. Placebo [1]		0.5746
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8886 (0.5883, 1.3422)
P-value vs. Placebo [2]		0.5745
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0265 (-0.1190, 0.0660)
P-value vs. Placebo [3]		0.5743

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	46 (22.89)	37 (18.32)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8004 (0.5439, 1.1777)
P-value vs. Placebo [1]		0.2585
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7556 (0.4651, 1.2274)
P-value vs. Placebo [2]		0.2576
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0457 (-0.1245, 0.0332)
P-value vs. Placebo [3]		0.2561
Grade 2	25 (12.44)	23 (11.39)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9154 (0.5380, 1.5577)
P-value vs. Placebo [1]		0.7446
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9046 (0.4948, 1.6537)
P-value vs. Placebo [2]		0.7446
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0105 (-0.0738, 0.0527)
P-value vs. Placebo [3]		0.7445

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0297 (0.0063, 0.0531)
P-value vs. Placebo [3]		0.0129
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Alanine aminotransferase increased	7 (3.48)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8430 (1.2295, 6.5742)
P-value vs. Placebo [1]		0.0146
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0455 (1.2580, 7.3732)
P-value vs. Placebo [2]		0.0136
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0642 (0.0158, 0.1125)
P-value vs. Placebo [3]		0.0093
Grade 1	4 (1.99)	10 (4.95)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (0.7932, 7.8014)
P-value vs. Placebo [1]		0.1181
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.5651 (0.7910, 8.3182)
P-value vs. Placebo [2]		0.1166
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0296 (-0.0060, 0.0652)
P-value vs. Placebo [3]		0.1032

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	3 (1.49)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6535 (0.7142, 9.8584)
P-value vs. Placebo [1]		0.1450
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.7216 (0.7115, 10.4107)
P-value vs. Placebo [2]		0.1435
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0070, 0.0564)
P-value vs. Placebo [3]		0.1269
Grade 3	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.99)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.7265 (1.6369, 13.6477)
P-value vs. Placebo [1]		0.0041
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1134 (1.7075, 15.3129)
P-value vs. Placebo [2]		0.0035
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0742 (0.0295, 0.1188)
P-value vs. Placebo [3]		0.0011

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	3 (1.49)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.6485 (1.0333, 12.8829)
P-value vs. Placebo [1]		0.0443
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.8010 (1.0442, 13.8358)
P-value vs. Placebo [2]		0.0428
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0395 (0.0040, 0.0750)
P-value vs. Placebo [3]		0.0291
Grade 2	1 (0.50)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.9703 (0.7253, 49.1450)
P-value vs. Placebo [1]		0.0966
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.1224 (0.7304, 51.3216)
P-value vs. Placebo [2]		0.0949
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0006, 0.0501)
P-value vs. Placebo [3]		0.0559

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Blood creatine phosphokinase increased	9 (4.48)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1007 (0.9739, 4.5310)
P-value vs. Placebo [1]		0.0584
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2149 (0.9770, 5.0217)
P-value vs. Placebo [2]		0.0569
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0493 (-0.0001, 0.0987)
P-value vs. Placebo [3]		0.0504
Grade 1	6 (2.99)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4926 (0.5413, 4.1160)
P-value vs. Placebo [1]		0.4390
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5155 (0.5293, 4.3395)
P-value vs. Placebo [2]		0.4386
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0147 (-0.0222, 0.0516)
P-value vs. Placebo [3]		0.4350

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	3 (1.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.5046, 7.8480)
P-value vs. Placebo [1]		0.3256
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0204 (0.4983, 8.1924)
P-value vs. Placebo [2]		0.3248
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0140, 0.0436)
P-value vs. Placebo [3]		0.3145
Grade 3	0	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0198 (0.0006, 0.0390)
P-value vs. Placebo [3]		0.0434

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Blood bilirubin increased	2 (1.00)	10 (4.95)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.9752 (1.1040, 22.4221)
P-value vs. Placebo [1]		0.0367
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1823 (1.1209, 23.9584)
P-value vs. Placebo [2]		0.0352
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0396 (0.0066, 0.0725)
P-value vs. Placebo [3]		0.0185

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	1 (0.50)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.9653 (0.8648, 56.0990)
P-value vs. Placebo [1]		0.0682
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.1795 (0.8752, 58.8965)
P-value vs. Placebo [2]		0.0664
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0297 (0.0026, 0.0567)
P-value vs. Placebo [3]		0.0314
Grade 2	1 (0.50)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.3131, 28.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.3418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0151 (0.3110, 29.2327)
P-value vs. Placebo [2]		0.3410
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0094, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
C-reactive protein increased	4 (1.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7413 (0.5178, 5.8562)
P-value vs. Placebo [1]		0.3701
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7679 (0.5094, 6.1358)
P-value vs. Placebo [2]		0.3694
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0170, 0.0465)
P-value vs. Placebo [3]		0.3627
Grade 1	3 (1.49)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6584 (0.4017, 6.8472)
P-value vs. Placebo [1]		0.4844
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6751 (0.3950, 7.1048)
P-value vs. Placebo [2]		0.4841
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0098 (-0.0174, 0.0370)
P-value vs. Placebo [3]		0.4789

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	1 (0.50)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.1819, 21.7733)
P-value vs. Placebo [1]		0.5729
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0000 (0.1799, 22.2333)
P-value vs. Placebo [2]		0.5727
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0049 (-0.0118, 0.0217)
P-value vs. Placebo [3]		0.5647
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Bacterial test positive	10 (4.98)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1731, 1.4297)
P-value vs. Placebo [1]		0.1949
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4848 (0.1627, 1.4445)
P-value vs. Placebo [2]		0.1937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0250 (-0.0619, 0.0119)
P-value vs. Placebo [3]		0.1844

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	7 (3.48)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4264 (0.1119, 1.6259)
P-value vs. Placebo [1]		0.2120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4178 (0.1065, 1.6391)
P-value vs. Placebo [2]		0.2108
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0200 (-0.0503, 0.0104)
P-value vs. Placebo [3]		0.1970
Grade 2	3 (1.49)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6634 (0.1120, 3.9278)
P-value vs. Placebo [1]		0.6511
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6600 (0.1091, 3.9926)
P-value vs. Placebo [2]		0.6509
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0266, 0.0166)
P-value vs. Placebo [3]		0.6488

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Nervous system disorders	40 (19.90)	50 (24.75)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2438 (0.8617, 1.7954)
P-value vs. Placebo [1]		0.2440
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3240 (0.8265, 2.1209)
P-value vs. Placebo [2]		0.2430
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0485 (-0.0326, 0.1297)
P-value vs. Placebo [3]		0.2414
Grade 1	27 (13.43)	44 (21.78)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6216 (1.0469, 2.5117)
P-value vs. Placebo [1]		0.0304
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7947 (1.0613, 3.0348)
P-value vs. Placebo [2]		0.0291
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0835 (0.0096, 0.1574)
P-value vs. Placebo [3]		0.0268

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	11 (5.47)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5428 (0.2046, 1.4395)
P-value vs. Placebo [1]		0.2195
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5288 (0.1917, 1.4584)
P-value vs. Placebo [2]		0.2183
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0250 (-0.0642, 0.0142)
P-value vs. Placebo [3]		0.2109
Grade 3	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Headache	30 (14.93)	35 (17.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1609 (0.7426, 1.8149)
P-value vs. Placebo [1]		0.5129
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1946 (0.7016, 2.0341)
P-value vs. Placebo [2]		0.5126
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0240 (-0.0478, 0.0958)
P-value vs. Placebo [3]		0.5120

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	22 (10.95)	33 (16.34)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4926 (0.9027, 2.4679)
P-value vs. Placebo [1]		0.1185
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5888 (0.8905, 2.8347)
P-value vs. Placebo [2]		0.1171
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0539 (-0.0129, 0.1207)
P-value vs. Placebo [3]		0.1137
Grade 2	8 (3.98)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2488 (0.0535, 1.1571)
P-value vs. Placebo [1]		0.0761
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2413 (0.0506, 1.1504)
P-value vs. Placebo [2]		0.0744
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0299 (-0.0602, 0.0004)
P-value vs. Placebo [3]		0.0529

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Dizziness	5 (2.49)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3931 (0.4496, 4.3164)
P-value vs. Placebo [1]		0.5656
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4072 (0.4391, 4.5097)
P-value vs. Placebo [2]		0.5654
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0098 (-0.0234, 0.0429)
P-value vs. Placebo [3]		0.5633
Grade 1	5 (2.49)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3931 (0.4496, 4.3164)
P-value vs. Placebo [1]		0.5656
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4072 (0.4391, 4.5097)
P-value vs. Placebo [2]		0.5654
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0098 (-0.0234, 0.0429)
P-value vs. Placebo [3]		0.5633

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Skin and subcutaneous tissue disorders	29 (14.43)	46 (22.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5784 (1.0353, 2.4063)
P-value vs. Placebo [1]		0.0339
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7489 (1.0473, 2.9205)
P-value vs. Placebo [2]		0.0326
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0834 (0.0079, 0.1590)
P-value vs. Placebo [3]		0.0304

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	19 (9.45)	39 (19.31)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0425 (1.2236, 3.4095)
P-value vs. Placebo [1]		0.0063
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2919 (1.2734, 4.1249)
P-value vs. Placebo [2]		0.0057
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0985 (0.0307, 0.1664)
P-value vs. Placebo [3]		0.0044
Grade 2	9 (4.48)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6634 (0.2406, 1.8293)
P-value vs. Placebo [1]		0.4278
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6531 (0.2281, 1.8699)
P-value vs. Placebo [2]		0.4273
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0151 (-0.0520, 0.0219)
P-value vs. Placebo [3]		0.4240

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Rash	9 (4.48)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.9160, 4.3238)
P-value vs. Placebo [1]		0.0822
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0870 (0.9143, 4.7636)
P-value vs. Placebo [2]		0.0806
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0443 (-0.0043, 0.0929)
P-value vs. Placebo [3]		0.0737
Grade 1	7 (3.48)	14 (6.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9901 (0.8205, 4.8269)
P-value vs. Placebo [1]		0.1279
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0638 (0.8149, 5.2266)
P-value vs. Placebo [2]		0.1264
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0345 (-0.0088, 0.0777)
P-value vs. Placebo [3]		0.1180

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	2 (1.00)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4926 (0.2521, 8.8375)
P-value vs. Placebo [1]		0.6589
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5000 (0.2480, 9.0740)
P-value vs. Placebo [2]		0.6588
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0049 (-0.0167, 0.0265)
P-value vs. Placebo [3]		0.6565
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Acne	3 (1.49)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3218 (0.6090, 8.8522)
P-value vs. Placebo [1]		0.2174
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3692 (0.6039, 9.2947)
P-value vs. Placebo [2]		0.2162
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0197 (-0.0106, 0.0500)
P-value vs. Placebo [3]		0.2017

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	1 (0.50)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.9653 (0.8648, 56.0990)
P-value vs. Placebo [1]		0.0682
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.1795 (0.8752, 58.8965)
P-value vs. Placebo [2]		0.0664
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0297 (0.0026, 0.0567)
P-value vs. Placebo [3]		0.0314
Grade 2	2 (1.00)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0237, 0.0038)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
General disorders and administration site conditions	55 (27.36)	33 (16.34)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5970 (0.4063, 0.8773)
P-value vs. Placebo [1]		0.0086
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5183 (0.3191, 0.8419)
P-value vs. Placebo [2]		0.0079
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1103 (-0.1903, -0.0303)
P-value vs. Placebo [3]		0.0069
Grade 1	40 (19.90)	28 (13.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6965 (0.4478, 1.0834)
P-value vs. Placebo [1]		0.1086
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6477 (0.3819, 1.0986)
P-value vs. Placebo [2]		0.1072
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0604 (-0.1333, 0.0125)
P-value vs. Placebo [3]		0.1045

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	15 (7.46)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1990 (0.0585, 0.6769)
P-value vs. Placebo [1]		0.0097
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1869 (0.0533, 0.6561)
P-value vs. Placebo [2]		0.0089
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0598 (-0.0998, -0.0198)
P-value vs. Placebo [3]		0.0034
Grade 3	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Pyrexia	19 (9.45)	17 (8.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8903 (0.4768, 1.6625)
P-value vs. Placebo [1]		0.7154
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8802 (0.4435, 1.7472)
P-value vs. Placebo [2]		0.7153
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0104 (-0.0661, 0.0453)
P-value vs. Placebo [3]		0.7152

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	14 (6.97)	15 (7.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0661 (0.5285, 2.1505)
P-value vs. Placebo [1]		0.8581
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0714 (0.5031, 2.2819)
P-value vs. Placebo [2]		0.8580
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0046 (-0.0458, 0.0551)
P-value vs. Placebo [3]		0.8580
Grade 2	5 (2.49)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1990 (0.0235, 1.6883)
P-value vs. Placebo [1]		0.1389
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1950 (0.0226, 1.6844)
P-value vs. Placebo [2]		0.1373
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0199 (-0.0435, 0.0037)
P-value vs. Placebo [3]		0.0981

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Fatigue	20 (9.95)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4478 (0.2090, 0.9595)
P-value vs. Placebo [1]		0.0388
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4220 (0.1873, 0.9510)
P-value vs. Placebo [2]		0.0374
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0549 (-0.1052, -0.0047)
P-value vs. Placebo [3]		0.0320
Grade 1	13 (6.47)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6123 (0.2594, 1.4453)
P-value vs. Placebo [1]		0.2630
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5964 (0.2417, 1.4716)
P-value vs. Placebo [2]		0.2620
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0251 (-0.0684, 0.0183)
P-value vs. Placebo [3]		0.2570

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	7 (3.48)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1421 (0.0176, 1.1449)
P-value vs. Placebo [1]		0.0668
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1379 (0.0168, 1.1311)
P-value vs. Placebo [2]		0.0650
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0299 (-0.0570, -0.0027)
P-value vs. Placebo [3]		0.0309
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Malaise	5 (2.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.3704, 3.8497)
P-value vs. Placebo [1]		0.7665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2000 (0.3603, 3.9970)
P-value vs. Placebo [2]		0.7665
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0270, 0.0366)
P-value vs. Placebo [3]		0.7661

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	2 (1.00)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (0.4883, 12.6731)
P-value vs. Placebo [1]		0.2726
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.5254 (0.4842, 13.1708)
P-value vs. Placebo [2]		0.2716
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0106, 0.0402)
P-value vs. Placebo [3]		0.2542
Grade 2	3 (1.49)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3317 (0.0348, 3.1618)
P-value vs. Placebo [1]		0.3374
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3284 (0.0339, 3.1836)
P-value vs. Placebo [2]		0.3366
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0293, 0.0094)
P-value vs. Placebo [3]		0.3125

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (14.93)	27 (13.37)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8955 (0.5531, 1.4500)
P-value vs. Placebo [1]		0.6536
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8794 (0.5018, 1.5412)
P-value vs. Placebo [2]		0.6535
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0156 (-0.0836, 0.0524)
P-value vs. Placebo [3]		0.6533
Grade 1	16 (7.96)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1194 (0.5876, 2.1325)
P-value vs. Placebo [1]		0.7315
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1311 (0.5596, 2.2862)
P-value vs. Placebo [2]		0.7315
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0095 (-0.0448, 0.0638)
P-value vs. Placebo [3]		0.7313

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	13 (6.47)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6123 (0.2594, 1.4453)
P-value vs. Placebo [1]		0.2630
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5964 (0.2417, 1.4716)
P-value vs. Placebo [2]		0.2620
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0251 (-0.0684, 0.0183)
P-value vs. Placebo [3]		0.2570
Grade 3	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Arthralgia	6 (2.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1609 (0.3971, 3.3939)
P-value vs. Placebo [1]		0.7852
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1667 (0.3851, 3.5342)
P-value vs. Placebo [2]		0.7852
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0297, 0.0393)
P-value vs. Placebo [3]		0.7849

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	4 (1.99)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2438 (0.3389, 4.5648)
P-value vs. Placebo [1]		0.7422
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2500 (0.3308, 4.7241)
P-value vs. Placebo [2]		0.7422
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0049 (-0.0240, 0.0337)
P-value vs. Placebo [3]		0.7416
Grade 2	2 (1.00)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.1415, 6.9954)
P-value vs. Placebo [1]		0.9960
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.1388, 7.1331)
P-value vs. Placebo [2]		0.9960
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0194, 0.0193)
P-value vs. Placebo [3]		0.9960

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Myalgia	5 (2.49)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.2926, 3.3843)
P-value vs. Placebo [1]		0.9937
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9949 (0.2836, 3.4909)
P-value vs. Placebo [2]		0.9937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0001 (-0.0305, 0.0303)
P-value vs. Placebo [3]		0.9937
Grade 1	5 (2.49)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5970 (0.1446, 2.4650)
P-value vs. Placebo [1]		0.4759
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5910 (0.1393, 2.5064)
P-value vs. Placebo [2]		0.4755
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0373, 0.0172)
P-value vs. Placebo [3]		0.4707

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Musculoskeletal chest pain	8 (3.98)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3731 (0.1004, 1.3863)
P-value vs. Placebo [1]		0.1410
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3637 (0.0951, 1.3912)
P-value vs. Placebo [2]		0.1395
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0249 (-0.0567, 0.0068)
P-value vs. Placebo [3]		0.1236

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	5 (2.49)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1990 (0.0235, 1.6883)
P-value vs. Placebo [1]		0.1389
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1950 (0.0226, 1.6844)
P-value vs. Placebo [2]		0.1373
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0199 (-0.0435, 0.0037)
P-value vs. Placebo [3]		0.0981
Grade 2	3 (1.49)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6634 (0.1120, 3.9278)
P-value vs. Placebo [1]		0.6511
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6600 (0.1091, 3.9926)
P-value vs. Placebo [2]		0.6509
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0266, 0.0166)
P-value vs. Placebo [3]		0.6488

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (3.98)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (1.1219, 5.5160)
P-value vs. Placebo [1]		0.0249
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6511 (1.1393, 6.1689)
P-value vs. Placebo [2]		0.0237
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0592 (0.0099, 0.1085)
P-value vs. Placebo [3]		0.0185
Grade 1	5 (2.49)	11 (5.45)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1891 (0.7746, 6.1869)
P-value vs. Placebo [1]		0.1394
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2576 (0.7699, 6.6197)
P-value vs. Placebo [2]		0.1379
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0296 (-0.0084, 0.0676)
P-value vs. Placebo [3]		0.1269

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	3 (1.49)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6535 (0.7142, 9.8584)
P-value vs. Placebo [1]		0.1450
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.7216 (0.7115, 10.4107)
P-value vs. Placebo [2]		0.1435
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0070, 0.0564)
P-value vs. Placebo [3]		0.1269
Grade 3	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Metabolism and nutrition disorders	15 (7.46)	18 (8.91)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.6191, 2.3029)
P-value vs. Placebo [1]		0.5966
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2130 (0.5935, 2.4794)
P-value vs. Placebo [2]		0.5965
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0145 (-0.0390, 0.0680)
P-value vs. Placebo [3]		0.5958

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	9 (4.48)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3267 (0.5717, 3.0791)
P-value vs. Placebo [1]		0.5104
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3474 (0.5548, 3.2719)
P-value vs. Placebo [2]		0.5101
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0146 (-0.0287, 0.0580)
P-value vs. Placebo [3]		0.5084
Grade 2	5 (2.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.3704, 3.8497)
P-value vs. Placebo [1]		0.7665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2000 (0.3603, 3.9970)
P-value vs. Placebo [2]		0.7665
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0270, 0.0366)
P-value vs. Placebo [3]		0.7661

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Hypoglycaemia	2 (1.00)	9 (4.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.4777 (0.9796, 20.4666)
P-value vs. Placebo [1]		0.0532
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.6399 (0.9898, 21.7499)
P-value vs. Placebo [2]		0.0515
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0346 (0.0030, 0.0662)
P-value vs. Placebo [3]		0.0318
Grade 1	0	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0248 (0.0033, 0.0462)
P-value vs. Placebo [3]		0.0236

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	1 (0.50)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9802 (0.4488, 35.3013)
P-value vs. Placebo [1]		0.2148
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.0404 (0.4476, 36.4683)
P-value vs. Placebo [2]		0.2135
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0067, 0.0364)
P-value vs. Placebo [3]		0.1772
Grade 3	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Decreased appetite	9 (4.48)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2211 (0.0484, 1.0107)
P-value vs. Placebo [1]		0.0516
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2133 (0.0455, 1.0000)
P-value vs. Placebo [2]		0.0500
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0349 (-0.0666, -0.0032)
P-value vs. Placebo [3]		0.0310

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	8 (3.98)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2488 (0.0535, 1.1571)
P-value vs. Placebo [1]		0.0761
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2413 (0.0506, 1.1504)
P-value vs. Placebo [2]		0.0744
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0299 (-0.0602, 0.0004)
P-value vs. Placebo [3]		0.0529
Grade 2	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Psychiatric disorders	11 (5.47)	13 (6.44)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1760 (0.5397, 2.5624)
P-value vs. Placebo [1]		0.6833
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1881 (0.5192, 2.7187)
P-value vs. Placebo [2]		0.6833
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0096 (-0.0366, 0.0558)
P-value vs. Placebo [3]		0.6828
Grade 1	6 (2.99)	10 (4.95)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6584 (0.6143, 4.4771)
P-value vs. Placebo [1]		0.3181
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6927 (0.6034, 4.7487)
P-value vs. Placebo [2]		0.3173
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0197 (-0.0184, 0.0577)
P-value vs. Placebo [3]		0.3114

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	5 (2.49)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5970 (0.1446, 2.4650)
P-value vs. Placebo [1]		0.4759
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5910 (0.1393, 2.5064)
P-value vs. Placebo [2]		0.4755
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0373, 0.0172)
P-value vs. Placebo [3]		0.4707
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Reproductive system and breast disorders	2 (1.00)	12 (5.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.9703 (1.3534, 26.3364)
P-value vs. Placebo [1]		0.0183
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2842 (1.3881, 28.4495)
P-value vs. Placebo [2]		0.0171
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0495 (0.0141, 0.0848)
P-value vs. Placebo [3]		0.0061

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	1 (0.50)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.9604 (1.0048, 63.0636)
P-value vs. Placebo [1]		0.0495
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.2474 (1.0219, 66.5609)
P-value vs. Placebo [2]		0.0477
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0346 (0.0060, 0.0632)
P-value vs. Placebo [3]		0.0176
Grade 2	1 (0.50)	4 (1.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9802 (0.4488, 35.3013)
P-value vs. Placebo [1]		0.2148
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.0404 (0.4476, 36.4683)
P-value vs. Placebo [2]		0.2135
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0067, 0.0364)
P-value vs. Placebo [3]		0.1772

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Eye disorders	10 (4.98)	8 (3.96)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7960 (0.3208, 1.9756)
P-value vs. Placebo [1]		0.6228
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7876 (0.3043, 2.0384)
P-value vs. Placebo [2]		0.6227
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0101 (-0.0505, 0.0302)
P-value vs. Placebo [3]		0.6220
Grade 1	9 (4.48)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7739 (0.2939, 2.0380)
P-value vs. Placebo [1]		0.6039
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7658 (0.2796, 2.0976)
P-value vs. Placebo [2]		0.6038
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0101 (-0.0482, 0.0280)
P-value vs. Placebo [3]		0.6028

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	1 (0.50)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9950 (0.0627, 15.7992)
P-value vs. Placebo [1]		0.9972
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9950 (0.0618, 16.0182)
P-value vs. Placebo [2]		0.9972
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0137, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.9972
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Ear and labyrinth disorders	4 (1.99)	7 (3.47)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7413 (0.5178, 5.8562)
P-value vs. Placebo [1]		0.3701
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7679 (0.5094, 6.1358)
P-value vs. Placebo [2]		0.3694
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0148 (-0.0170, 0.0465)
P-value vs. Placebo [3]		0.3627

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	2 (1.00)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.6098, 14.6142)
P-value vs. Placebo [1]		0.1772
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0459 (0.6074, 15.2750)
P-value vs. Placebo [2]		0.1758
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0198 (-0.0074, 0.0469)
P-value vs. Placebo [3]		0.1537
Grade 2	2 (1.00)	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.0455, 5.4433)
P-value vs. Placebo [1]		0.5674
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4950 (0.0445, 5.5030)
P-value vs. Placebo [2]		0.5672
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0218, 0.0118)
P-value vs. Placebo [3]		0.5595

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (2.49)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1941 (0.3704, 3.8497)
P-value vs. Placebo [1]		0.7665
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2000 (0.3603, 3.9970)
P-value vs. Placebo [2]		0.7665
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0048 (-0.0270, 0.0366)
P-value vs. Placebo [3]		0.7661
Grade 1	2 (1.00)	6 (2.97)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.6098, 14.6142)
P-value vs. Placebo [1]		0.1772
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0459 (0.6074, 15.2750)
P-value vs. Placebo [2]		0.1758
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0198 (-0.0074, 0.0469)
P-value vs. Placebo [3]		0.1537

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 2	3 (1.49)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0149 (-0.0317, 0.0018)
P-value vs. Placebo [3]		0.0810
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Renal and urinary disorders	10 (4.98)	5 (2.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1731, 1.4297)
P-value vs. Placebo [1]		0.1949
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4848 (0.1627, 1.4445)
P-value vs. Placebo [2]		0.1937
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0250 (-0.0619, 0.0119)
P-value vs. Placebo [3]		0.1844

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 1	6 (2.99)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.1262, 1.9620)
P-value vs. Placebo [1]		0.3187
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4899 (0.1208, 1.9867)
P-value vs. Placebo [2]		0.3179
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0150 (-0.0438, 0.0138)
P-value vs. Placebo [3]		0.3080
Grade 2	4 (1.99)	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4975 (0.0922, 2.6859)
P-value vs. Placebo [1]		0.4171
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4925 (0.0892, 2.7196)
P-value vs. Placebo [2]		0.4166
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0100 (-0.0336, 0.0136)
P-value vs. Placebo [3]		0.4072

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Grade 3	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-
Grade 4	0	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [3]		-

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- SOCs and PTs are reported only if there are at least 10 subjects with event in total in that SOC/PT level.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	9 (4.48)	19 (9.41)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1007 (0.9739, 4.5310)
P-value vs. Placebo [1]		0.0584
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2149 (0.9770, 5.0217)
P-value vs. Placebo [2]		0.0569
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0493 (-0.0001, 0.0987)
P-value vs. Placebo [3]		0.0504

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- SOCs and PTs are reported only if events are experienced by ≥5% of subjects in any one of study arms.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	16 (7.96)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2438 (0.6640, 2.3301)
P-value vs. Placebo [1]		0.4957
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2706 (0.6383, 2.5294)
P-value vs. Placebo [2]		0.4954
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0194 (-0.0362, 0.0751)
P-value vs. Placebo [3]		0.4943

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- SOCs and PTs are reported only if events are experienced by ≥5% of subjects in any one of study arms.
- 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 Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with TEAEs leading to treatment discontinuation	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- 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 Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Portal hypertension	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- 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 Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Rash	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- A subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
- 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 3.1.5
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity
Safety Set

	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	8 (3.98)	22 (10.89)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7364 (1.2478, 6.0010)
P-value vs. Placebo [1]		0.0120
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9486 (1.2802, 6.7912)
P-value vs. Placebo [2]		0.0111
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0691 (0.0184, 0.1199)
P-value vs. Placebo [3]		0.0076
Subjects with non-severe events (Grade 1/2)	8 (3.98)	20 (9.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4876 (1.1219, 5.5160)
P-value vs. Placebo [1]		0.0249
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6511 (1.1393, 6.1689)
P-value vs. Placebo [2]		0.0237
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0592 (0.0099, 0.1085)
P-value vs. Placebo [3]		0.0185

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with severe events (Grade 3/4)	0	2 (0.99)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0038, 0.0236)
P-value vs. Placebo [3]		0.1552
Subjects with serious events	1 (0.50)	0
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.0000 (-, -)
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0050 (-0.0147, 0.0048)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	13 (6.47)	22 (10.89)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6839 (0.8727, 3.2491)
P-value vs. Placebo [1]		0.1202
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7675 (0.8643, 3.6148)
P-value vs. Placebo [2]		0.1187
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0442 (-0.0106, 0.0990)
P-value vs. Placebo [3]		0.1136
Subjects with non-severe events (Grade 1/2)	13 (6.47)	21 (10.40)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6074 (0.8278, 3.1210)
P-value vs. Placebo [1]		0.1609
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6779 (0.8157, 3.4511)
P-value vs. Placebo [2]		0.1596
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0393 (-0.0148, 0.0934)
P-value vs. Placebo [3]		0.1547

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 201 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)
Subjects with severe events (Grade 3/4)	0	1 (0.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0050 (-0.0047, 0.0146)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161
Subjects with serious events	1 (0.50)	3 (1.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9851 (0.3131, 28.4566)
P-value vs. Placebo [1]		0.3418
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0151 (0.3110, 29.2327)
P-value vs. Placebo [2]		0.3410
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0099 (-0.0094, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.3161

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any TEAEs	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.5116
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.1741
Sex (Male vs. Female)	0.5886
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.1491

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Infections and infestations	
Influenza	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.1312
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.4990
Sex (Male vs. Female)	-
Region (North America vs. Europe (include Australia))	-

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.0764
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.5965
Sex (Male vs. Female)	0.9743
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.4799
Cough	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.4101
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.4812
Sex (Male vs. Female)	0.7352
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.6204
Rhinorrhoea	

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.9939
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.7093
Sex (Male vs. Female)	0.4122
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.6924
Haemoptysis	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.4088
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.7233
Sex (Male vs. Female)	0.5211
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.1241

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Gastrointestinal disorders	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.7005
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.4829
Sex (Male vs. Female)	0.4392
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.6143

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Investigations	
Alanine aminotransferase increased	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.1711
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.6527
Sex (Male vs. Female)	0.9475
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.0464
Aspartate aminotransferase increased	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.4500
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.5419
Sex (Male vs. Female)	0.2065
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.3013

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Blood bilirubin increased	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	-
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.5169
Sex (Male vs. Female)	-
Region (North America vs. Europe (include Australia))	-

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.0722
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.9550
Sex (Male vs. Female)	0.8856
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.0029

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
General disorders and administration site conditions	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.1365
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.4930
Sex (Male vs. Female)	0.6996
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.3339
Fatigue	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.8168
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.9567
Sex (Male vs. Female)	0.3456
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.5972

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Injury, poisoning and procedural complications	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.6543
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.1617
Sex (Male vs. Female)	0.0219
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.3113

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.1.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Reproductive system and breast disorders	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	-
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.3534
Sex (Male vs. Female)	0.2171
Region (North America vs. Europe (include Australia))	-

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Subjects with any TEAEs	125 (92.59)	121 (90.98)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9826 (0.9146, 1.0556)
P-value vs. Placebo [1]		0.6305
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8067 (0.3361, 1.9363)
P-value vs. Placebo [2]		0.6306
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0162 (-0.0819, 0.0496)
P-value vs. Placebo [3]		0.6302

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	85 (62.96)	72 (54.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8598 (0.7018, 1.0533)
P-value vs. Placebo [1]		0.1447
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6943 (0.4261, 1.1313)
P-value vs. Placebo [2]		0.1430
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0883 (-0.2058, 0.0292)
P-value vs. Placebo [3]		0.1409
Cough	50 (37.04)	24 (18.05)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4872 (0.3189, 0.7443)
P-value vs. Placebo [1]		0.0009
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3743 (0.2131, 0.6575)
P-value vs. Placebo [2]		0.0006
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1899 (-0.2944, -0.0855)
P-value vs. Placebo [3]		0.0004

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Rhinorrhoea	5 (3.70)	14 (10.53)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8421 (1.0533, 7.6690)
P-value vs. Placebo [1]		0.0392
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0588 (1.0694, 8.7494)
P-value vs. Placebo [2]		0.0371
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0682 (0.0071, 0.1293)
P-value vs. Placebo [3]		0.0287
Haemoptysis	17 (12.59)	8 (6.02)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4777 (0.2135, 1.0689)
P-value vs. Placebo [1]		0.0722
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4442 (0.1848, 1.0680)
P-value vs. Placebo [2]		0.0698
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0658 (-0.1348, 0.0033)
P-value vs. Placebo [3]		0.0618

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Infections and infestations		
Influenza	3 (2.22)	9 (6.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0451 (0.8428, 11.0017)
P-value vs. Placebo [1]		0.0893
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1935 (0.8451, 12.0681)
P-value vs. Placebo [2]		0.0869
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0454 (-0.0040, 0.0948)
P-value vs. Placebo [3]		0.0714

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Gastrointestinal disorders	38 (28.15)	48 (36.09)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2822 (0.9019, 1.8228)
P-value vs. Placebo [1]		0.1662
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4415 (0.8607, 2.4141)
P-value vs. Placebo [2]		0.1646
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0794 (-0.0320, 0.1909)
P-value vs. Placebo [3]		0.1624

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	3 (2.22)	14 (10.53)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.7368 (1.3932, 16.1047)
P-value vs. Placebo [1]		0.0127
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.1765 (1.4518, 18.4570)
P-value vs. Placebo [2]		0.0113
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0830 (0.0253, 0.1408)
P-value vs. Placebo [3]		0.0049
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.48)	13 (9.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.5977 (1.5180, 28.6755)
P-value vs. Placebo [1]		0.0118
Odds Ratio (OR) (95% CI)		7.2042 (1.5930, 32.5792)
P-value vs. Placebo [2]		0.0103

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0829 (0.0285, 0.1374)
P-value vs. Placebo [3]		0.0028

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (20.00)	36 (27.07)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3534 (0.8736, 2.0967)
P-value vs. Placebo [1]		0.1755
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4845 (0.8401, 2.6233)
P-value vs. Placebo [2]		0.1738
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0707 (-0.0306, 0.1719)
P-value vs. Placebo [3]		0.1713

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
General disorders and administration site conditions	40 (29.63)	19 (14.29)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4821 (0.2951, 0.7876)
P-value vs. Placebo [1]		0.0036
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3958 (0.2150, 0.7287)
P-value vs. Placebo [2]		0.0029
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1534 (-0.2508, -0.0561)
P-value vs. Placebo [3]		0.0020
Fatigue	15 (11.11)	7 (5.26)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4737 (0.1995, 1.1246)
P-value vs. Placebo [1]		0.0903
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4444 (0.1751, 1.1279)
P-value vs. Placebo [2]		0.0879
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0585 (-0.1237, 0.0067)
P-value vs. Placebo [3]		0.0787

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.22)	9 (6.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0451 (0.8428, 11.0017)
P-value vs. Placebo [1]		0.0893
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1935 (0.8451, 12.0681)
P-value vs. Placebo [2]		0.0869
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0454 (-0.0040, 0.0948)
P-value vs. Placebo [3]		0.0714

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Subjects with any TEAEs	62 (93.94)	66 (95.65)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0182 (0.9406, 1.1022)
P-value vs. Placebo [1]		0.6551
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4194 (0.3053, 6.5980)
P-value vs. Placebo [2]		0.6551
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0171 (-0.0579, 0.0922)
P-value vs. Placebo [3]		0.6546

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Infections and infestations		
Influenza	0	5 (7.25)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0725 (0.0113, 0.1336)
P-value vs. Placebo [3]		0.0202

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Gastrointestinal disorders	20 (30.30)	30 (43.48)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4348 (0.9111, 2.2595)
P-value vs. Placebo [1]		0.1192
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7692 (0.8710, 3.5936)
P-value vs. Placebo [2]		0.1145
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1318 (-0.0294, 0.2929)
P-value vs. Placebo [3]		0.1091

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (66.67)	28 (40.58)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6087 (0.4365, 0.8489)
P-value vs. Placebo [1]		0.0034
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3415 (0.1692, 0.6890)
P-value vs. Placebo [2]		0.0027
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2609 (-0.4232, -0.0985)
P-value vs. Placebo [3]		0.0016
Cough	27 (40.91)	10 (14.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3543 (0.1864, 0.6734)
P-value vs. Placebo [1]		0.0015
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2448 (0.1067, 0.5618)
P-value vs. Placebo [2]		0.0009
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2642 (-0.4090, -0.1194)
P-value vs. Placebo [3]		0.0003

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Haemoptysis	11 (16.67)	3 (4.35)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2609 (0.0762, 0.8936)
P-value vs. Placebo [1]		0.0324
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2273 (0.0604, 0.8557)
P-value vs. Placebo [2]		0.0285
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1232 (-0.2252, -0.0212)
P-value vs. Placebo [3]		0.0179
Rhinorrhoea	1 (1.52)	3 (4.35)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8696 (0.3061, 26.8975)
P-value vs. Placebo [1]		0.3559
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9545 (0.2995, 29.1451)
P-value vs. Placebo [2]		0.3536
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0283 (-0.0281, 0.0848)
P-value vs. Placebo [3]		0.3251

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	4 (6.06)	6 (8.70)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4348 (0.4239, 4.8566)
P-value vs. Placebo [1]		0.5617
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.4762 (0.3972, 5.4866)
P-value vs. Placebo [2]		0.5609
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0264 (-0.0616, 0.1143)
P-value vs. Placebo [3]		0.5570
Aspartate aminotransferase increased	2 (3.03)	6 (8.70)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8696 (0.6004, 13.7149)
P-value vs. Placebo [1]		0.1866
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0476 (0.5926, 15.6745)
P-value vs. Placebo [2]		0.1823

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0567 (-0.0216, 0.1350)
P-value vs. Placebo [3]		0.1561

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
General disorders and administration site conditions	15 (22.73)	14 (20.29)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8928 (0.4682, 1.7023)
P-value vs. Placebo [1]		0.7305
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8655 (0.3804, 1.9689)
P-value vs. Placebo [2]		0.7304
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0244 (-0.1630, 0.1143)
P-value vs. Placebo [3]		0.7304
Fatigue	5 (7.58)	2 (2.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3826 (0.0769, 1.9040)
P-value vs. Placebo [1]		0.2406
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3642 (0.0681, 1.9464)
P-value vs. Placebo [2]		0.2375
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0468 (-0.1219, 0.0283)
P-value vs. Placebo [3]		0.2223

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (7.58)	11 (15.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1043 (0.7727, 5.7306)
P-value vs. Placebo [1]		0.1455
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.3138 (0.7575, 7.0671)
P-value vs. Placebo [2]		0.1409
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0837 (-0.0237, 0.1911)
P-value vs. Placebo [3]		0.1268

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.03)	10 (14.49)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.7826 (1.0885, 21.0140)
P-value vs. Placebo [1]		0.0382
Odds Ratio (OR) (95% CI)		5.4237 (1.1410, 25.7808)
P-value vs. Placebo [2]		0.0335
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1146 (0.0218, 0.2074)
P-value vs. Placebo [3]		0.0155

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with any TEAEs	55 (91.67)	54 (96.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0519 (0.9600, 1.1527)
P-value vs. Placebo [1]		0.2777
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4545 (0.4564, 13.1998)
P-value vs. Placebo [2]		0.2955
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0476 (-0.0375, 0.1328)
P-value vs. Placebo [3]		0.2731

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Infections and infestations		
Influenza	1 (1.67)	2 (3.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1429 (0.1998, 22.9843)
P-value vs. Placebo [1]		0.5290
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1852 (0.1926, 24.7883)
P-value vs. Placebo [2]		0.5281
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0190 (-0.0394, 0.0775)
P-value vs. Placebo [3]		0.5227

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	43 (71.67)	29 (51.79)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7226 (0.5360, 0.9741)
P-value vs. Placebo [1]		0.0330
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4246 (0.1970, 0.9154)
P-value vs. Placebo [2]		0.0289
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1988 (-0.3724, -0.0252)
P-value vs. Placebo [3]		0.0248
Cough	29 (48.33)	10 (17.86)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3695 (0.1988, 0.6866)
P-value vs. Placebo [1]		0.0016
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2324 (0.0992, 0.5442)
P-value vs. Placebo [2]		0.0008
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.3048 (-0.4662, -0.1434)
P-value vs. Placebo [3]		0.0002

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Rhinorrhoea	2 (3.33)	4 (7.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1429 (0.4083, 11.2458)
P-value vs. Placebo [1]		0.3676
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.2308 (0.3923, 12.6861)
P-value vs. Placebo [2]		0.3656
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0381 (-0.0432, 0.1194)
P-value vs. Placebo [3]		0.3585
Haemoptysis	7 (11.67)	2 (3.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3061 (0.0664, 1.4119)
P-value vs. Placebo [1]		0.1291
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2804 (0.0557, 1.4121)
P-value vs. Placebo [2]		0.1232
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0810 (-0.1756, 0.0137)
P-value vs. Placebo [3]		0.0937

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Gastrointestinal disorders	18 (30.00)	26 (46.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5476 (0.9595, 2.4962)
P-value vs. Placebo [1]		0.0734
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.0222 (0.9438, 4.3328)
P-value vs. Placebo [2]		0.0701
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1643 (-0.0104, 0.3389)
P-value vs. Placebo [3]		0.0653

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	4 (6.67)	9 (16.07)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4107 (0.7865, 7.3891)
P-value vs. Placebo [1]		0.1236
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6809 (0.7758, 9.2637)
P-value vs. Placebo [2]		0.1191
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0940 (-0.0210, 0.2091)
P-value vs. Placebo [3]		0.1091
Aspartate aminotransferase increased	2 (3.33)	6 (10.71)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.2143 (0.6766, 15.2705)
P-value vs. Placebo [1]		0.1420
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.4800 (0.6721, 18.0190)
P-value vs. Placebo [2]		0.1372

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0738 (-0.0191, 0.1667)
P-value vs. Placebo [3]		0.1193
Blood bilirubin increased	0	1 (1.79)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0179 (-0.0168, 0.0525)
P-value vs. Placebo [3]		0.3130

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (13.33)	12 (21.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6071 (0.7099, 3.6385)
P-value vs. Placebo [1]		0.2551
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7727 (0.6650, 4.7260)
P-value vs. Placebo [2]		0.2525
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0810 (-0.0567, 0.2186)
P-value vs. Placebo [3]		0.2491

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
General disorders and administration site conditions	16 (26.67)	7 (12.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4688 (0.2085, 1.0538)
P-value vs. Placebo [1]		0.0668
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3929 (0.1479, 1.0436)
P-value vs. Placebo [2]		0.0609
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1417 (-0.2832, -0.0002)
P-value vs. Placebo [3]		0.0497
Fatigue	5 (8.33)	2 (3.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4286 (0.0866, 2.1203)
P-value vs. Placebo [1]		0.2990
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4074 (0.0758, 2.1909)
P-value vs. Placebo [2]		0.2955
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0476 (-0.1328, 0.0375)
P-value vs. Placebo [3]		0.2731

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.67)	7 (12.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.5000 (0.9527, 59.0451)
P-value vs. Placebo [1]		0.0556
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.4286 (1.0024, 70.8728)
P-value vs. Placebo [2]		0.0497
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1083 (0.0159, 0.2008)
P-value vs. Placebo [3]		0.0217

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.67)	2 (3.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.1429 (0.1998, 22.9843)
P-value vs. Placebo [1]		0.5290
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1852 (0.1926, 24.7883)
P-value vs. Placebo [2]		0.5281
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0190 (-0.0394, 0.0775)
P-value vs. Placebo [3]		0.5227

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Subjects with any TEAEs	132 (93.62)	133 (91.10)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9731 (0.9104, 1.0400)
P-value vs. Placebo [1]		0.4214
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6976 (0.2884, 1.6874)
P-value vs. Placebo [2]		0.4242
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0252 (-0.0865, 0.0361)
P-value vs. Placebo [3]		0.4205

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Infections and infestations		
Influenza	2 (1.42)	12 (8.22)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.7945 (1.3204, 25.4283)
P-value vs. Placebo [1]		0.0199
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.2239 (1.3672, 28.3331)
P-value vs. Placebo [2]		0.0181
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0680 (0.0194, 0.1166)
P-value vs. Placebo [3]		0.0061

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	86 (60.99)	71 (48.63)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7973 (0.6446, 0.9862)
P-value vs. Placebo [1]		0.0368
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6054 (0.3788, 0.9676)
P-value vs. Placebo [2]		0.0359
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1236 (-0.2379, -0.0094)
P-value vs. Placebo [3]		0.0339
Cough	48 (34.04)	24 (16.44)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4829 (0.3135, 0.7437)
P-value vs. Placebo [1]		0.0010
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3811 (0.2179, 0.6668)
P-value vs. Placebo [2]		0.0007
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1760 (-0.2747, -0.0774)
P-value vs. Placebo [3]		0.0005

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Rhinorrhoea	4 (2.84)	13 (8.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1387 (1.0484, 9.3962)
P-value vs. Placebo [1]		0.0409
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.3477 (1.0645, 10.5282)
P-value vs. Placebo [2]		0.0387
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0607 (0.0070, 0.1144)
P-value vs. Placebo [3]		0.0268
Haemoptysis	21 (14.89)	9 (6.16)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4139 (0.1963, 0.8725)
P-value vs. Placebo [1]		0.0204
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3754 (0.1656, 0.8510)
P-value vs. Placebo [2]		0.0190
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0873 (-0.1578, -0.0168)
P-value vs. Placebo [3]		0.0153

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Gastrointestinal disorders	40 (28.37)	52 (35.62)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2555 (0.8926, 1.7658)
P-value vs. Placebo [1]		0.1911
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3968 (0.8482, 2.3002)
P-value vs. Placebo [2]		0.1891
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0725 (-0.0351, 0.1800)
P-value vs. Placebo [3]		0.1866

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Investigations		
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.42)	13 (8.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		6.2774 (1.4425, 27.3183)
P-value vs. Placebo [1]		0.0144
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.7932 (1.5044, 30.6763)
P-value vs. Placebo [2]		0.0127
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0749 (0.0247, 0.1250)
P-value vs. Placebo [3]		0.0034
Alanine aminotransferase increased	3 (2.13)	11 (7.53)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.5411 (1.0090, 12.4272)
P-value vs. Placebo [1]		0.0484
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.7481 (1.0231, 13.7319)
P-value vs. Placebo [2]		0.0461

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0541 (0.0051, 0.1031)
P-value vs. Placebo [3]		0.0305
Blood bilirubin increased	2 (1.42)	9 (6.16)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.3459 (0.9556, 19.7633)
P-value vs. Placebo [1]		0.0573
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.5657 (0.9688, 21.5162)
P-value vs. Placebo [2]		0.0549
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0475 (0.0038, 0.0911)
P-value vs. Placebo [3]		0.0330

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (14.89)	34 (23.29)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5636 (0.9557, 2.5582)
P-value vs. Placebo [1]		0.0751
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7347 (0.9503, 3.1667)
P-value vs. Placebo [2]		0.0728
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0839 (-0.0064, 0.1742)
P-value vs. Placebo [3]		0.0685

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
General disorders and administration site conditions	39 (27.66)	26 (17.81)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6438 (0.4151, 0.9987)
P-value vs. Placebo [1]		0.0493
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5667 (0.3230, 0.9941)
P-value vs. Placebo [2]		0.0476
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0985 (-0.1950, -0.0021)
P-value vs. Placebo [3]		0.0453
Fatigue	15 (10.64)	7 (4.79)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4507 (0.1894, 1.0723)
P-value vs. Placebo [1]		0.0715
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4230 (0.1671, 1.0711)
P-value vs. Placebo [2]		0.0695
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0584 (-0.1200, 0.0031)
P-value vs. Placebo [3]		0.0629

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (4.96)	13 (8.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.7935 (0.7371, 4.3641)
P-value vs. Placebo [1]		0.1979
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8711 (0.7239, 4.8364)
P-value vs. Placebo [2]		0.1960
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0394 (-0.0191, 0.0979)
P-value vs. Placebo [3]		0.1867

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.71)	10 (6.85)
Relative Risk (RR) (95% CI)		9.6575 (1.2525, 74.4627)
P-value vs. Placebo [1]		0.0296
Odds Ratio (OR) (95% CI)		10.2941 (1.3001, 81.5079)
P-value vs. Placebo [2]		0.0272
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0614 (0.0182, 0.1047)
P-value vs. Placebo [3]		0.0054

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with any TEAEs	98 (93.33)	98 (94.23)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0096 (0.9415, 1.0826)
P-value vs. Placebo [1]		0.7882
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1667 (0.3785, 3.5965)
P-value vs. Placebo [2]		0.7884
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0090 (-0.0565, 0.0744)
P-value vs. Placebo [3]		0.7881

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64 (60.95)	49 (47.12)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7730 (0.5992, 0.9973)
P-value vs. Placebo [1]		0.0476
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5707 (0.3294, 0.9887)
P-value vs. Placebo [2]		0.0455
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1384 (-0.2722, -0.0045)
P-value vs. Placebo [3]		0.0427
Cough	39 (37.14)	18 (17.31)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4660 (0.2860, 0.7593)
P-value vs. Placebo [1]		0.0022
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3542 (0.1860, 0.6745)
P-value vs. Placebo [2]		0.0016
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1984 (-0.3159, -0.0808)
P-value vs. Placebo [3]		0.0009

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Rhinorrhoea	4 (3.81)	8 (7.69)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.0192 (0.6272, 6.5007)
P-value vs. Placebo [1]		0.2388
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1042 (0.6136, 7.2155)
P-value vs. Placebo [2]		0.2367
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0388 (-0.0241, 0.1018)
P-value vs. Placebo [3]		0.2267
Haemoptysis	16 (15.24)	5 (4.81)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3155 (0.1200, 0.8297)
P-value vs. Placebo [1]		0.0194
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2809 (0.0989, 0.7982)
P-value vs. Placebo [2]		0.0172
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1043 (-0.1844, -0.0242)
P-value vs. Placebo [3]		0.0107

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Gastrointestinal disorders	27 (25.71)	40 (38.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4957 (0.9967, 2.2447)
P-value vs. Placebo [1]		0.0519
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8056 (1.0013, 3.2558)
P-value vs. Placebo [2]		0.0495
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1275 (0.0020, 0.2529)
P-value vs. Placebo [3]		0.0464

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	4 (3.81)	11 (10.58)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.7764 (0.9134, 8.4398)
P-value vs. Placebo [1]		0.0718
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.9866 (0.9191, 9.7051)
P-value vs. Placebo [2]		0.0688
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0677 (-0.0019, 0.1372)
P-value vs. Placebo [3]		0.0564
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.95)	11 (10.58)
Relative Risk (RR) (95% CI)		11.1058 (1.4599, 84.4824)
P-value vs. Placebo [1]		0.0200
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12.3011 (1.5582, 97.1081)
P-value vs. Placebo [2]		0.0173

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0962 (0.0343, 0.1582)
P-value vs. Placebo [3]		0.0023

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (11.43)	18 (17.31)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5144 (0.7686, 2.9840)
P-value vs. Placebo [1]		0.2304
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.6221 (0.7383, 3.5637)
P-value vs. Placebo [2]		0.2284
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0588 (-0.0360, 0.1536)
P-value vs. Placebo [3]		0.2243

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
General disorders and administration site conditions	25 (23.81)	16 (15.38)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.6462 (0.3669, 1.1379)
P-value vs. Placebo [1]		0.1304
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5818 (0.2899, 1.1678)
P-value vs. Placebo [2]		0.1276
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0842 (-0.1912, 0.0227)
P-value vs. Placebo [3]		0.1227
Fatigue	8 (7.62)	2 (1.92)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.2524 (0.0549, 1.1605)
P-value vs. Placebo [1]		0.0769
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2377 (0.0493, 1.1476)
P-value vs. Placebo [2]		0.0737
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0570 (-0.1142, 0.0002)
P-value vs. Placebo [3]		0.0510

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.90)	14 (13.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		7.0673 (1.6469, 30.3273)
P-value vs. Placebo [1]		0.0085
Odds Ratio (OR) (95% CI)		8.0111 (1.7727, 36.2041)
P-value vs. Placebo [2]		0.0069
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1156 (0.0450, 0.1862)
P-value vs. Placebo [3]		0.0013

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Reproductive system and breast disorders	0	4 (3.85)
Relative Risk (RR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [1]		-
Odds Ratio (OR) (95% CI)		-
P-value vs. Placebo [2]		-
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0385 (0.0015, 0.0754)
P-value vs. Placebo [3]		0.0414

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Subjects with any TEAEs	89 (92.71)	89 (90.82)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9796 (0.9004, 1.0658)
P-value vs. Placebo [1]		0.6318
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7778 (0.2775, 2.1797)
P-value vs. Placebo [2]		0.6327
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0189 (-0.0962, 0.0584)
P-value vs. Placebo [3]		0.6314

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	65 (67.71)	51 (52.04)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7686 (0.6077, 0.9722)
P-value vs. Placebo [1]		0.0281
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5175 (0.2888, 0.9272)
P-value vs. Placebo [2]		0.0268
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1567 (-0.2928, -0.0205)
P-value vs. Placebo [3]		0.0241
Cough	38 (39.58)	16 (16.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4125 (0.2472, 0.6881)
P-value vs. Placebo [1]		0.0007
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2978 (0.1518, 0.5843)
P-value vs. Placebo [2]		0.0004
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2326 (-0.3547, -0.1104)
P-value vs. Placebo [3]		0.0002

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Rhinorrhoea	2 (2.08)	9 (9.18)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.4082 (0.9776, 19.8769)
P-value vs. Placebo [1]		0.0535
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.7528 (0.9994, 22.6032)
P-value vs. Placebo [2]		0.0501
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0710 (0.0071, 0.1349)
P-value vs. Placebo [3]		0.0295
Haemoptysis	12 (12.50)	6 (6.12)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4898 (0.1916, 1.2522)
P-value vs. Placebo [1]		0.1361
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4565 (0.1640, 1.2706)
P-value vs. Placebo [2]		0.1333
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0638 (-0.1452, 0.0176)
P-value vs. Placebo [3]		0.1247

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Gastrointestinal disorders	31 (32.29)	38 (38.78)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2008 (0.8197, 1.7591)
P-value vs. Placebo [1]		0.3476
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3280 (0.7361, 2.3957)
P-value vs. Placebo [2]		0.3461
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0648 (-0.0695, 0.1992)
P-value vs. Placebo [3]		0.3443

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (17.71)	28 (28.57)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6134 (0.9470, 2.7490)
P-value vs. Placebo [1]		0.0785
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8588 (0.9388, 3.6806)
P-value vs. Placebo [2]		0.0753
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1086 (-0.0090, 0.2262)
P-value vs. Placebo [3]		0.0702

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	3 (3.13)	9 (9.18)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9388 (0.8204, 10.5272)
P-value vs. Placebo [1]		0.0978
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1348 (0.8220, 11.9550)
P-value vs. Placebo [2]		0.0943
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0606 (-0.0064, 0.1275)
P-value vs. Placebo [3]		0.0761
Aspartate aminotransferase increased	3 (3.13)	8 (8.16)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.6122 (0.7143, 9.5536)
P-value vs. Placebo [1]		0.1467
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.7556 (0.7085, 10.7167)
P-value vs. Placebo [2]		0.1435

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0504 (-0.0140, 0.1148)
P-value vs. Placebo [3]		0.1253

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
General disorders and administration site conditions	30 (31.25)	17 (17.35)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5551 (0.3286, 0.9376)
P-value vs. Placebo [1]		0.0278
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4617 (0.2344, 0.9095)
P-value vs. Placebo [2]		0.0255
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1390 (-0.2583, -0.0198)
P-value vs. Placebo [3]		0.0223
Fatigue	12 (12.50)	7 (7.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5714 (0.2350, 1.3896)
P-value vs. Placebo [1]		0.2171
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5385 (0.2025, 1.4321)
P-value vs. Placebo [2]		0.2148
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0536 (-0.1371, 0.0300)
P-value vs. Placebo [3]		0.2087

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Reproductive system and breast disorders	2 (2.08)	8 (8.16)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9184 (0.8538, 17.9823)
P-value vs. Placebo [1]		0.0790
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1778 (0.8638, 20.2063)
P-value vs. Placebo [2]		0.0754
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0608 (-0.0005, 0.1221)
P-value vs. Placebo [3]		0.0518

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (6.25)	6 (6.12)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9796 (0.3274, 2.9312)
P-value vs. Placebo [1]		0.9706
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.9783 (0.3041, 3.1466)
P-value vs. Placebo [2]		0.9706
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0013 (-0.0691, 0.0665)
P-value vs. Placebo [3]		0.9706

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Subjects with any TEAEs	110 (92.44)	106 (89.08)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.9636 (0.8884, 1.0452)
P-value vs. Placebo [1]		0.3715
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6671 (0.2737, 1.6258)
P-value vs. Placebo [2]		0.3731
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0336 (-0.1071, 0.0399)
P-value vs. Placebo [3]		0.3699

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	74 (62.18)	54 (45.38)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7297 (0.5730, 0.9294)
P-value vs. Placebo [1]		0.0107
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5052 (0.3012, 0.8474)
P-value vs. Placebo [2]		0.0097
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1681 (-0.2929, -0.0432)
P-value vs. Placebo [3]		0.0083
Cough	49 (41.18)	23 (19.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4694 (0.3068, 0.7182)
P-value vs. Placebo [1]		0.0005
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3423 (0.1910, 0.6134)
P-value vs. Placebo [2]		0.0003
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2185 (-0.3319, -0.1051)
P-value vs. Placebo [3]		0.0002

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Rhinorrhoea	3 (2.52)	10 (8.40)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.3333 (0.9409, 11.8096)
P-value vs. Placebo [1]		0.0621
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.5474 (0.9510, 13.2321)
P-value vs. Placebo [2]		0.0594
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0588 (0.0016, 0.1161)
P-value vs. Placebo [3]		0.0440
Haemoptysis	12 (10.08)	2 (1.68)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.1667 (0.0381, 0.7287)
P-value vs. Placebo [1]		0.0173
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.1524 (0.0333, 0.6967)
P-value vs. Placebo [2]		0.0153
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0840 (-0.1429, -0.0252)
P-value vs. Placebo [3]		0.0051

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Gastrointestinal disorders	29 (24.37)	36 (30.25)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2414 (0.8174, 1.8853)
P-value vs. Placebo [1]		0.3105
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3461 (0.7591, 2.3870)
P-value vs. Placebo [2]		0.3092
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0588 (-0.0541, 0.1718)
P-value vs. Placebo [3]		0.3074

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	6 (5.04)	9 (7.56)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.5000 (0.5511, 4.0825)
P-value vs. Placebo [1]		0.4274
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5409 (0.5308, 4.4736)
P-value vs. Placebo [2]		0.4266
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0252 (-0.0365, 0.0869)
P-value vs. Placebo [3]		0.4230
Aspartate aminotransferase increased	3 (2.52)	9 (7.56)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0000 (0.8327, 10.8083)
P-value vs. Placebo [1]		0.0930
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1636 (0.8347, 11.9909)
P-value vs. Placebo [2]		0.0902

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0504 (-0.0048, 0.1056)
P-value vs. Placebo [3]		0.0736

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (16.81)	17 (14.29)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8500 (0.4690, 1.5404)
P-value vs. Placebo [1]		0.5921
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8250 (0.4084, 1.6667)
P-value vs. Placebo [2]		0.5918
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0252 (-0.1172, 0.0668)
P-value vs. Placebo [3]		0.5913

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
General disorders and administration site conditions	27 (22.69)	13 (10.92)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.4815 (0.2614, 0.8869)
P-value vs. Placebo [1]		0.0190
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.4179 (0.2038, 0.8570)
P-value vs. Placebo [2]		0.0173
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1176 (-0.2115, -0.0238)
P-value vs. Placebo [3]		0.0140
Fatigue	11 (9.24)	4 (3.36)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3636 (0.1191, 1.1098)
P-value vs. Placebo [1]		0.0756
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.3415 (0.1056, 1.1049)
P-value vs. Placebo [2]		0.0729
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0588 (-0.1201, 0.0025)
P-value vs. Placebo [3]		0.0600

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (5.04)	11 (9.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8333 (0.7008, 4.7964)
P-value vs. Placebo [1]		0.2167
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9182 (0.6854, 5.3682)
P-value vs. Placebo [2]		0.2147
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0420 (-0.0232, 0.1072)
P-value vs. Placebo [3]		0.2067

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Subjects with any TEAEs	77 (93.90)	81 (97.59)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0393 (0.9742, 1.1087)
P-value vs. Placebo [1]		0.2432
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6299 (0.4954, 13.9596)
P-value vs. Placebo [2]		0.2562
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0369 (-0.0245, 0.0983)
P-value vs. Placebo [3]		0.2392

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	55 (67.07)	46 (55.42)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8263 (0.6465, 1.0561)
P-value vs. Placebo [1]		0.1275
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6103 (0.3244, 1.1483)
P-value vs. Placebo [2]		0.1257
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1165 (-0.2641, 0.0311)
P-value vs. Placebo [3]		0.1218
Cough	28 (34.15)	11 (13.25)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.3881 (0.2073, 0.7267)
P-value vs. Placebo [1]		0.0031
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.2946 (0.1348, 0.6438)
P-value vs. Placebo [2]		0.0022
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.2089 (-0.3349, -0.0830)
P-value vs. Placebo [3]		0.0011

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Haemoptysis	16 (19.51)	9 (10.84)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5557 (0.2605, 1.1853)
P-value vs. Placebo [1]		0.1285
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5017 (0.2078, 1.2113)
P-value vs. Placebo [2]		0.1251
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0867 (-0.1955, 0.0221)
P-value vs. Placebo [3]		0.1183
Rhinorrhoea	3 (3.66)	7 (8.43)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.3052 (0.6173, 8.6089)
P-value vs. Placebo [1]		0.2141
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.4254 (0.6049, 9.7249)
P-value vs. Placebo [2]		0.2111
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0478 (-0.0245, 0.1200)
P-value vs. Placebo [3]		0.1954

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Gastrointestinal disorders	29 (35.37)	42 (50.60)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4308 (0.9966, 2.0543)
P-value vs. Placebo [1]		0.0522
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.8722 (1.0025, 3.4962)
P-value vs. Placebo [2]		0.0491
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1524 (0.0031, 0.3016)
P-value vs. Placebo [3]		0.0454

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	1 (1.22)	11 (13.25)
Relative Risk (RR) (95% CI)		10.8675 (1.4355, 82.2707)
P-value vs. Placebo [1]		0.0209
Odds Ratio (OR) (95% CI)		12.3750 (1.5591, 98.2252)
P-value vs. Placebo [2]		0.0173
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1203 (0.0436, 0.1971)
P-value vs. Placebo [3]		0.0021
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.22)	10 (12.05)
Relative Risk (RR) (95% CI)		9.8795 (1.2938, 75.4381)
P-value vs. Placebo [1]		0.0272
Odds Ratio (OR) (95% CI)		11.0959 (1.3865, 88.8008)
P-value vs. Placebo [2]		0.0233

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1083 (0.0343, 0.1822)
P-value vs. Placebo [3]		0.0041

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (10.98)	29 (34.94)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1834 (1.6083, 6.3010)
P-value vs. Placebo [1]		0.0009
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.3560 (1.9061, 9.9544)
P-value vs. Placebo [2]		0.0005
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.2396 (0.1168, 0.3625)
P-value vs. Placebo [3]		0.0001

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

- MedDRA version 22.0.
- 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.

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
General disorders and administration site conditions	28 (34.15)	20 (24.10)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7057 (0.4341, 1.1472)
P-value vs. Placebo [1]		0.1597
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.6122 (0.3104, 1.2076)
P-value vs. Placebo [2]		0.1569
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.1005 (-0.2383, 0.0373)
P-value vs. Placebo [3]		0.1530
Fatigue	9 (10.98)	5 (6.02)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.5489 (0.1921, 1.5681)
P-value vs. Placebo [1]		0.2627
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.5199 (0.1665, 1.6239)
P-value vs. Placebo [2]		0.2603
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0495 (-0.1344, 0.0353)
P-value vs. Placebo [3]		0.2527

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.44)	9 (10.84)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.4458 (0.9905, 19.9540)
P-value vs. Placebo [1]		0.0515
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.8649 (1.0177, 23.2542)
P-value vs. Placebo [2]		0.0475
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0840 (0.0093, 0.1588)
P-value vs. Placebo [3]		0.0276

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.6408
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.4381
Sex (Male vs. Female)	0.4902
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.1289

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	7 (5.19)	13 (9.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8851 (0.7764, 4.5771)
P-value vs. Placebo [1]		0.1613
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9810 (0.7646, 5.1324)
P-value vs. Placebo [2]		0.1593
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0459 (-0.0169, 0.1087)
P-value vs. Placebo [3]		0.1522

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	2 (3.03)	6 (8.70)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.8696 (0.6004, 13.7149)
P-value vs. Placebo [1]		0.1866
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.0476 (0.5926, 15.6745)
P-value vs. Placebo [2]		0.1823
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0567 (-0.0216, 0.1350)
P-value vs. Placebo [3]		0.1561

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	1 (1.67)	4 (7.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		4.2857 (0.4938, 37.1930)
P-value vs. Placebo [1]		0.1868
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.5385 (0.4915, 41.9040)
P-value vs. Placebo [2]		0.1823
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0548 (-0.0201, 0.1296)
P-value vs. Placebo [3]		0.1515

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	8 (5.67)	15 (10.27)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8108 (0.7925, 4.1373)
P-value vs. Placebo [1]		0.1590
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9036 (0.7807, 4.6418)
P-value vs. Placebo [2]		0.1569
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0460 (-0.0163, 0.1083)
P-value vs. Placebo [3]		0.1480

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	6 (5.71)	10 (9.62)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6827 (0.6346, 4.4617)
P-value vs. Placebo [1]		0.2956
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7553 (0.6138, 5.0198)
P-value vs. Placebo [2]		0.2939
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0390 (-0.0330, 0.1110)
P-value vs. Placebo [3]		0.2881

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	3 (3.13)	9 (9.18)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.9388 (0.8204, 10.5272)
P-value vs. Placebo [1]		0.0978
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.1348 (0.8220, 11.9550)
P-value vs. Placebo [2]		0.0943
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0606 (-0.0064, 0.1275)
P-value vs. Placebo [3]		0.0761

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	6 (5.04)	7 (5.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.1667 (0.4040, 3.3688)
P-value vs. Placebo [1]		0.7757
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.1771 (0.3836, 3.6123)
P-value vs. Placebo [2]		0.7757
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0084 (-0.0493, 0.0661)
P-value vs. Placebo [3]		0.7754

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	3 (3.66)	12 (14.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9518 (1.1576, 13.4902)
P-value vs. Placebo [1]		0.0283
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.4507 (1.2068, 16.4148)
P-value vs. Placebo [2]		0.0249
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1080 (0.0221, 0.1939)
P-value vs. Placebo [3]		0.0137

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for Serious TEAEs by SOC and PT
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any serious TEAEs	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.0598
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.8887
Sex (Male vs. Female)	0.5611
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.1866

- MedDRA version 22.0.
- 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
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline <70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	14 (10.37)	12 (9.02)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.8700 (0.4181, 1.8107)
P-value vs. Placebo [1]		0.7097
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.8571 (0.3809, 1.9290)
P-value vs. Placebo [2]		0.7096
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0135 (-0.0843, 0.0573)
P-value vs. Placebo [3]		0.7091

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	2 (3.03)	8 (11.59)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8261 (0.8433, 17.3595)
P-value vs. Placebo [1]		0.0820
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1967 (0.8569, 20.5526)
P-value vs. Placebo [2]		0.0768
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0856 (-0.0005, 0.1718)
P-value vs. Placebo [3]		0.0513

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening < 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	4 (6.67)	5 (8.93)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3393 (0.3786, 4.7374)
P-value vs. Placebo [1]		0.6504
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3725 (0.3493, 5.3929)
P-value vs. Placebo [2]		0.6501
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0226 (-0.0752, 0.1204)
P-value vs. Placebo [3]		0.6503

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Age at Screening ≥ 18 years

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	12 (8.51)	15 (10.27)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2072 (0.5859, 2.4874)
P-value vs. Placebo [1]		0.6097
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2309 (0.5547, 2.7314)
P-value vs. Placebo [2]		0.6094
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0176 (-0.0498, 0.0851)
P-value vs. Placebo [3]		0.6083

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Male

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	8 (7.62)	8 (7.69)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0096 (0.3937, 2.5891)
P-value vs. Placebo [1]		0.9841
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0104 (0.3644, 2.8015)
P-value vs. Placebo [2]		0.9841
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0007 (-0.0714, 0.0728)
P-value vs. Placebo [3]		0.9841

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex = Female

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	8 (8.33)	12 (12.24)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.4694 (0.6286, 3.4350)
P-value vs. Placebo [1]		0.3744
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.5349 (0.5980, 3.9398)
P-value vs. Placebo [2]		0.3730
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0391 (-0.0461, 0.1244)
P-value vs. Placebo [3]		0.3685

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = North America

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	9 (7.56)	7 (5.88)
Relative Risk (RR) (95% CI)		0.7778 (0.2995, 2.0202)
P-value vs. Placebo [1]		0.6058
Odds Ratio (OR) (95% CI)		0.7639 (0.2749, 2.1230)
P-value vs. Placebo [2]		0.6056
Risk Difference (RD) (95% CI)		-0.0168 (-0.0804, 0.0468)
P-value vs. Placebo [3]		0.6045

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Subjects with any serious TEAEs	7 (8.54)	13 (15.66)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.8348 (0.7712, 4.3649)
P-value vs. Placebo [1]		0.1699
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9898 (0.7506, 5.2746)
P-value vs. Placebo [2]		0.1666
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0713 (-0.0276, 0.1701)
P-value vs. Placebo [3]		0.1577

- MedDRA version 22.0.
- 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 3.2.5.1
Treatment by Subgroup Factor Interactions for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events
Safety Set

	P-value for Interaction Based on Relative Risk
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.3146
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.7414
Sex (Male vs. Female)	0.7911
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.1355

- MedDRA version 22.0.
- 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_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (2.96)	15 (11.28)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.8064 (1.2970, 11.1708)
P-value vs. Placebo [1]		0.0150
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1631 (1.3440, 12.8959)
P-value vs. Placebo [2]		0.0134
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0832 (0.0223, 0.1440)
P-value vs. Placebo [3]		0.0074

- MedDRA version 22.0.
- 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.

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (6.06)	7 (10.14)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6739 (0.5137, 5.4542)
P-value vs. Placebo [1]		0.3927
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7500 (0.4876, 6.2810)
P-value vs. Placebo [2]		0.3907
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0408 (-0.0507, 0.1324)
P-value vs. Placebo [3]		0.3821

- MedDRA version 22.0.
- 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.

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

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (6.67)	9 (16.07)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4107 (0.7865, 7.3891)
P-value vs. Placebo [1]		0.1236
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6809 (0.7758, 9.2637)
P-value vs. Placebo [2]		0.1191
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0940 (-0.0210, 0.2091)
P-value vs. Placebo [3]		0.1091

- MedDRA version 22.0.
- 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.

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

	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (2.84)	13 (8.90)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.1387 (1.0484, 9.3962)
P-value vs. Placebo [1]		0.0409
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.3477 (1.0645, 10.5282)
P-value vs. Placebo [2]		0.0387
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0607 (0.0070, 0.1144)
P-value vs. Placebo [3]		0.0268

- MedDRA version 22.0.
- 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.

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Male

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (3.81)	12 (11.54)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.0288 (1.0096, 9.0866)
P-value vs. Placebo [1]		0.0480
Odds Ratio (OR) (95% CI)		3.2935 (1.0260, 10.5725)
P-value vs. Placebo [2]		0.0452
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0773 (0.0058, 0.1488)
P-value vs. Placebo [3]		0.0341

- MedDRA version 22.0.
- 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.

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Sex = Female

	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	4 (4.17)	10 (10.20)
Relative Risk (RR) (95% CI)		2.4490 (0.7952, 7.5423)
P-value vs. Placebo [1]		0.1186
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.6136 (0.7905, 8.6411)
P-value vs. Placebo [2]		0.1153
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0604 (-0.0117, 0.1324)
P-value vs. Placebo [3]		0.1005

- MedDRA version 22.0.
- 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.

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = North America

	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	6 (5.04)	10 (8.40)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6667 (0.6257, 4.4395)
P-value vs. Placebo [1]		0.3068
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7278 (0.6072, 4.9167)
P-value vs. Placebo [2]		0.3054
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0336 (-0.0299, 0.0971)
P-value vs. Placebo [3]		0.2994

- MedDRA version 22.0.
- 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.

Table 3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor
Safety Set
Region = Europe (include Australia)

	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	2 (2.44)	12 (14.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		5.9277 (1.3691, 25.6655)
P-value vs. Placebo [1]		0.0173
Odds Ratio (OR) (95% CI)		6.7606 (1.4629, 31.2426)
P-value vs. Placebo [2]		0.0144
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1202 (0.0375, 0.2029)
P-value vs. Placebo [3]		0.0044

- MedDRA version 22.0.
- 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.

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
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	
Percent predicted FEV_1 at Baseline (<70% vs. ≥70%)	0.8776
Age at Screening (< 18 years vs. ≥ 18 years)	0.2011
Sex (Male vs. Female)	0.5037
Region (North America vs. Europe (include Australia))	0.0554

- MedDRA version 22.0.
- 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_1 at Baseline <70%

	Placebo N = 135 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 133 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	11 (8.15)	18 (13.53)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.6610 (0.8159, 3.3813)
P-value vs. Placebo [1]		0.1618
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.7644 (0.7993, 3.8949)
P-value vs. Placebo [2]		0.1599
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0539 (-0.0204, 0.1281)
P-value vs. Placebo [3]		0.1550

- MedDRA version 22.0.
- 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_1 at Baseline ≥70%

	Placebo N = 66 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 69 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	2 (3.03)	4 (5.80)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9130 (0.3625, 10.0965)
P-value vs. Placebo [1]		0.4447
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.9692 (0.3484, 11.1312)
P-value vs. Placebo [2]		0.4432
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0277 (-0.0413, 0.0966)
P-value vs. Placebo [3]		0.4314

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 60 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 56 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	2 (3.33)	7 (12.50)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.7500 (0.8131, 17.2955)
P-value vs. Placebo [1]		0.0901
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.1429 (0.8225, 20.8680)
P-value vs. Placebo [2]		0.0849
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0917 (-0.0061, 0.1895)
P-value vs. Placebo [3]		0.0662

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 141 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 146 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	11 (7.80)	15 (10.27)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.3169 (0.6266, 2.7680)
P-value vs. Placebo [1]		0.4676
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.3532 (0.5990, 3.0571)
P-value vs. Placebo [2]		0.4669
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0247 (-0.0415, 0.0909)
P-value vs. Placebo [3]		0.4643

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 105 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 104 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	5 (4.76)	6 (5.77)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.2115 (0.3815, 3.8471)
P-value vs. Placebo [1]		0.7448
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.2245 (0.3618, 4.1437)
P-value vs. Placebo [2]		0.7447
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0101 (-0.0505, 0.0706)
P-value vs. Placebo [3]		0.7444

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 96 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 98 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	8 (8.33)	16 (16.33)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.9592 (0.8797, 4.3631)
P-value vs. Placebo [1]		0.0997
Odds Ratio (OR) (95% CI)		2.1463 (0.8723, 5.2814)
P-value vs. Placebo [2]		0.0964
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0799 (-0.0118, 0.1716)
P-value vs. Placebo [3]		0.0876

- MedDRA version 22.0.
- 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

	Placebo N = 119 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 119 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	10 (8.40)	10 (8.40)
Relative Risk (RR) (95% CI)		1.0000 (0.4322, 2.3138)
P-value vs. Placebo [1]		>0.9999
Odds Ratio (OR) (95% CI)		1.0000 (0.4002, 2.4989)
P-value vs. Placebo [2]		>0.9999
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.0000 (-0.0705, 0.0705)
P-value vs. Placebo [3]		>0.9999

- MedDRA version 22.0.
- 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 (include Australia)

	Placebo N = 82 n (%)	IVA/TEZ/ELX N = 83 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	3 (3.66)	12 (14.46)
Relative Risk (RR) (95% CI)		3.9518 (1.1576, 13.4902)
P-value vs. Placebo [1]		0.0283
Odds Ratio (OR) (95% CI)		4.4507 (1.2068, 16.4148)
P-value vs. Placebo [2]		0.0249
Risk Difference (RD) (95% CI)		0.1080 (0.0221, 0.1939)
P-value vs. Placebo [3]		0.0137

- MedDRA version 22.0.
- 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.