

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

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

*Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von
6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der
F508del-Mutation im CFTR-Gen sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	76
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	79

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	79
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	79
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	79
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	80
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	80
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	83
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	83
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	84
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	85
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	87
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	89
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	92
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen	108

4.3.2.3.3.6	Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24 – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.7	Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.8	Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.9	Morbidität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.10	Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.3.11	Morbidität: Absolute Veränderung in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.12	Lebensqualität: Absolute in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.13	Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.18	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.19	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	163
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	164
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	164

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	164
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	175
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	175
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	175
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	175
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	175
4.6	Referenzliste.....	179
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		187
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		193
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		198
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		199
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		244
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		261
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen.....		274

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VX15-661-113	23
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	38
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	41
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	78
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	78
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	80

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	81
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	81
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	82
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	84
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	85
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	93
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	94
Tabelle 4-38: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	97
Tabelle 4-39: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	97
Tabelle 4-40: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	98
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen	101

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	101
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	102
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	103
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	105
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	107
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	109
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	111
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	113
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 4 und 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	115
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	117
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	118

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	120
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Morbidity: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	122
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	125
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	128
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	131
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	133
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	135

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	137
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set].....	139
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	142
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	142
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	143
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	143
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	144
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	145
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	145
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	146
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set] .	147
Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	147
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	148
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set].....	149

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	150
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	151
Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	152
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	153
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	154
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	155
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]	157
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	158
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	159
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	159
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	160
Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	161

Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	162
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]	163
Tabelle 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	163
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VX15-661-113	165
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	174
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-661-113.....	244
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-661-113.....	262

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-4: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre	177
Abbildung 4-5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	178
Abbildung 4-6: Patientenfluss der VX15-661-113	259

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Bestmögliche symptomatische Therapie (Best Supportive Care)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
F508del	Mutation im CFTR Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
F508del/RF	Heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLI	Global Lung Initiative
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVA	Ivacaftor
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

l	Liter
LCI	Lung Clearance Index
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
m	Meter
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCHS	National Center for Health Statistics
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q12h	Zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
qd	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RF	Residual Function
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
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
vs.	versus
WHO	World Health Organization

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 im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) 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.

Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) wurde im Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gen) sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (residual function mutation, RF Mutation) aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T), von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen. In diesem Dossier wird nun die erteilte Zulassungserweiterung für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit den gleichen Mutationen adressiert.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren 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 Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) (1, 2).

Gemäß den 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.

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. In diesem vorliegenden Modul 4 A wird die Indikation der Patienten im Kindesalter (6 bis 11 Jahre) dargestellt und bewertet, die an zystischer Fibrose erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis der einarmigen Studie VX15-661-113 geführt.

In Modul 4 B wird der Zusatznutzen für die Indikation der Patienten im Kindesalter (6 bis 11 Jahre) diskutiert, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 A wird erstere Teilpopulation adressiert, d.h. Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich bei Kindern mit einem Körpergewicht < 30 kg um die morgendliche Gabe der Fixkombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (50 mg/75 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (75 mg) am Abend (Abstand von 12 Stunden). Die Tagesgesamtdosis beträgt damit 50 mg/150 mg (Tezacaftor/Ivacaftor). Bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg handelt es sich bei der zugelassenen Intervention um die morgendliche Gabe der Fixkombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Tagesgesamtdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Die Körpergewichtsgrenze, ab der die höhere Dosierung (100 mg/150 mg) mit TEZ/IVA indiziert ist, wurde im Laufe des Zulassungsprozesses nach Diskussion zwischen dem Hersteller und der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) von initial geplanten 40 kg auf 30 kg abgesenkt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Kombination

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) herangezogen, welche in Beratungsgesprächen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. August 2017 und am 25. März 2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren festgelegt wurde (Vorgangsnummern 2017-B-086 und 2020-B-009) (4, 5). Vertex geht davon aus, dass diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da außer dem genannten Arzneimittel keine weiteren Wirkstoffe im vorliegenden Indikationsgebiet zugelassen sind. Zwar gibt es mit der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor einen weiteren CFTR-Modulator zur Behandlung von Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, diese ist jedoch nicht zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren zugelassen (6). Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (4, 5).

Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt im vorliegenden Indikationsgebiet der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden. Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-661-113, ergänzt durch Ergebnisse der Studien VX16-661-115 sowie VX17-661-116.

Bei der einarmigen Studie VX15-661-113 handelt es sich um die amerikanische Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers mit einer Laufzeit von 24 Wochen (s. Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Die Studie VX16-661-115 ist eine achtwöchige Studie mit einem vergleichbarem Patientenkollektiv wie in der Studie VX15-661-113. Die Studie VX16-661-115 liefert ebenfalls Anhaltspunkte für einen patientenrelevanten Nutzen von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) und wird daher in diesem Dossier unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, obgleich die zVT von der vom G-BA festgelegten zVT abweicht (s. Abschnitt 4.3.1.1.1). In die Roll-Over-Studie VX17-661-116 wurden Patienten der beiden vorhergehenden Studien eingeschlossen, um langfristige Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit treffen zu können. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen für die Studie VX17-661-116 Daten zur Sicherheit vor.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl Todesfälle bis Woche 24

Morbidität:

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

- Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen
- Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

Lebensqualität

- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftraten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für

- Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden

Auf eine gesonderte Darstellung von unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind, wird verzichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahl wird die Darstellung dieser für das Dossier geforderten Kategorie abgedeckt durch die Darstellung aller Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie (VX15-661-113) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 6 oder > 11 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Einmal täglich Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden, oder einmal täglich Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 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 patientenrelevanten Endpunkten	8

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie (VX15-661-113) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (7-12).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Studie VX15-661-113.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VX15-661-113

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,87 ± 0,80 [-0,73; 2,48], p = 0,2802	Zusatznutzen nicht belegt
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	1,44 ± 0,95 [-0,47; 3,34], p = 0,1362	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,00 ± 0,03 [-0,05; 0,05], p = 0,8916	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,01 ± 0,02 [-0,04; 0,05], p = 0,7820	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,19 ± 0,09 [0,02; 0,37], p = 0,0326	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-0,04 ± 0,04 [-0,11; 0,04], p = 0,3275	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-14,67 ± 1,50 [-17,68; -11,66], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	3,28 ± 1,14 [1,00; 5,56], p = 0,0056	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	Anteil	40,98%	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Nicht-respiratorische Domäne: gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)		8,62 ± 2,20 [4,22; 13,02], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Atmungssystem (Eltern-Version)		0,50 ± 1,12 [-1,74; 2,73], p = 0,6576	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)		2,03 ± 1,28 [-0,54; 4,60], p = 0,1197	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Gewichtsprobleme (Eltern-Version)		3,37 ± 2,41 [-1,45; 8,19], p = 0,1668	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert
Domäne: Körperbild	3,77 ± 1,55 [0,67; 6,87], p = 0,0180	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen	5,81 ± 1,68 [2,46; 9,17], p = 0,0010	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage	4,11 ± 1,02 [2,08; 6,15], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: körperliches Wohlbefinden	4,60 ± 1,44 [1,72; 7,48], p = 0,0022	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: soziale Einschränkungen	8,84 ± 1,40 [6,05; 11,64], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Therapiebelastung	4,68 ± 1,58 [1,52; 7,84], p = 0,0043	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung aller Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert
Domäne: Körperbild	3,82 ± 1,48 [0,86; 6,77], p = 0,0122	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen	4,75 ± 1,46 [1,83; 7,68], p = 0,0019	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage	1,25 ± 0,80 [-0,36; 2,86], p = 0,1267	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	-0,52 ± 1,22 [-2,96; 1,92], p = 0,6740	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: körperliches Wohlbefinden	-0,44 ± 0,84 [-2,12; 1,24], p = 0,5988	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Schulaktivitäten	1,61 ± 1,10 [-0,60; 3,82], p = 0,1497	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Therapiebelastung	0,97 ± 1,33 [-1,69; 3,63], p = 0,4686	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Vitalität	-1,56 ± 0,95 [-3,46; 0,35], p = 0,1074	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	88,52%
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	6,56%
		Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	1,64%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen	Anteil	3,28%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen			
<i>System Organ Class</i>			
<i>Preferred Term</i>		Anteil	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		59,02%	Zusatznutzen nicht belegt
Husten		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Nasenverstopfung		16,39%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		54,10 %	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		24,59%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		26,23%	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		24,49%	Zusatznutzen nicht belegt
Fieber		21,31%	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems		13,11%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		13,11%	Zusatznutzen nicht belegt

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-2 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im 4.5.4).

Morbidität

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV₁% über 24 Wochen betrug unter TEZ/IVA 0,87 Prozentpunkte und war statistisch nicht signifikant. Somit ist eine positive Tendenz zu verzeichnen. Gleichzeitig weist auch das Ergebnis der relativen Veränderung des FEV₁% (Veränderung von 1,44) in der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Lungenfunktion über die Behandlungszeitraum insgesamt stabil war, mit Tendenz zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Verbesserung. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität (siehe 4.5.4) bedeutet das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

In der Studie VX16-661-115 des pharmazeutischen Unternehmers kann unter TEZ/IVA bereits nach acht Wochen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, um 3,2 Prozentpunkte beobachtet werden (13). Ein weiterer, wichtiger Parameter in der Diagnostik und Therapie der CF bei Kindern ist der Lung Clearance Index (LCI). Der LCI hat bei Lungenerkrankung in jungen Patienten mit CF eine wesentlich höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert auch gut mit den bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden in diesem jungen Alter (14-16). Mit dem LCI kann bereits auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen.

In der Studie VX15-661-113 wird dieser Endpunkt aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Werte nicht dargestellt. Daten der Studie VX16-661-115 zeigten jedoch bei Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung dieses Parameters um 0,56 (13).

Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits zu früheren Zeitpunkten als patientenrelevant erachtet (10, 17, 18). Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, somit sollte das Ziel daher eine Stabilität oder Verbesserung sein. In der Studie ergab sich unter TEZ/IVA eine absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,19 kg/m², die statistisch signifikant war (p = 0,0326). Gleichzeitig zeigte sich beim z-Score des BMI bei den Patienten keine statistisch signifikante Veränderung, was auf eine stabile Gewichts-Entwicklung hinweist. Es ist anzumerken, dass ca. ein Drittel der Patienten vor Studienbeginn bereits Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) verabreicht bekommen haben und die Patienten bei Baseline bereits eine gute Ernährungssituation vorwiesen – vergleichbar mit Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung. Im Verlauf der Studie zeigten sich anhaltende positive Effekte. Zudem ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von 0,19 kg/m² bei diesen jungen Patienten positive Implikationen für den weiteren Verlauf haben

könnte (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Für den Endpunkt absolute Veränderungen des Körpergewicht z-Scores ist in der vorliegenden Studie festzuhalten, dass das Gewicht über die komplette Behandlungsdauer stabil gehalten wurde. Die Daten zum Körpergröße z-Score deuten darauf hin, dass die Körpergröße krankheitstypisch in dieser Altersgruppe unter der der Allgemeinbevölkerung lag. Der über die Studiendauer praktisch unveränderte Körpergröße z-Score weist darauf hin, dass unter Therapie mit TEZ/IVA ein stabiles Wachstum der Patienten über die Studiendauer vorlag.

Die Schweißchloridkonzentration wird zur konfirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR Kanalproteins ab. Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für Ivacaftor bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchloridkonzentration bestätigt, indem dieser auch für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wurde. In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor in dieser Patientenpopulation gesehen (19-21). Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchloridkonzentration durch TEZ/IVA bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunktes. Die Schweißchloridkonzentration fiel in der Studie VX15-661-113 nach 24-wöchiger Behandlung mit TEZ/IVA im Mittel um 14,67 mmol/l, was statistisch signifikant war ($p < 0,0001$). Dieser Abfall zeigt, dass TEZ/IVA bei diesen Kindern in den gewählten, körpergewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR Kanalprotein hatte, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch TEZ/IVA spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchloridkonzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistete. Auch in der Studie VX16-661-115 mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv in der gleichen Altersgruppe konnte ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration beobachtet werden. Die Konzentration fiel dort nach acht Wochen Behandlung mit TEZ/IVA um 12,9 mmol/l (13).

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergab sich im Modell eine mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA um 3,28 Punkte für die Selbsteinschätzung der Patienten mithilfe der Kinder-Version. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und deckt sich mit Ergebnissen aus der Studie VX16-661-115, in der eine ähnliche Verbesserung bereits nach acht Wochen beobachtet werden konnte. In der Responderanalyse der vorliegenden Studie erreichten ca. 40% der Patienten eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten (= validierte minimal clinically important difference, MCID) in der Domäne „Atmungssystem“. In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ war ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung zu verzeichnen. In den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ sowie „Gewichtsprobleme“ waren durchwegs positive Veränderung zu beobachten, obgleich diese statistisch nicht signifikant waren.

Zusammenfassend ist für die Ergebnisse zur Morbidität festzuhalten, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, der vor allem in den Verbesserungen der Domänen „Atmungssystem“ sowie „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Kinder-Version), dem Rückgang der Schweißchloridkonzentration sowie der absoluten Verbesserung des BMI bei einer gleichzeitig stabilen positiven Entwicklung aller z-Scores (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) begründet liegt. Zudem ist auch bei der Lungenfunktion eine positive Tendenz zu verzeichnen, die allerdings keine statistische Signifikanz erreicht.

Lebensqualität

Bei den Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R („Körperbild“, „Essstörungen“, „Gefühlslage“, „körperliches Wohlbefinden“, „soziale Einschränkungen“, „Therapiebelastung“) waren durchwegs positive Änderungen unter TEZ/IVA zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen in sämtlichen Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R statistisch signifikant.

In der Eltern-Version des CFQ-R war bei fünf der acht Domänen der Lebensqualität ebenfalls eine positive Veränderung zu verzeichnen, jedoch waren lediglich zwei statistisch signifikant und keine davon erreichte einen klinisch bedeutsamen Unterschied. Beim Vergleich der beiden Fragebogenversionen (Kinder-Version sowie Eltern-Version) bleibt festzuhalten, dass die Kinder eine durchwegs positive Selbsteinschätzung abgaben, die sich nicht notwendigerweise in den Angaben der Eltern widerspiegelte. Besonders auffällig ist, dass die Einschätzung der Eltern in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über die Zeit praktisch unverändert blieb, während die Kinder hier eine Verbesserung angaben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Lebensqualität ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festzustellen, der vor allem in den durchwegs positiven Beurteilungen der jungen Patienten in sämtlichen Domänen der Lebensqualität Ausdruck findet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Verglichen mit LUM/IVA treten unter TEZ/IVA unerwünschte respiratorische Ereignisse (z.B. Dyspnoe, Brustenge und anormale Atmung) allerdings deutlich seltener auf. Diese sind z.B. bei Therapiebeginn mit LUM/IVA vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung häufig zu beobachten und gehen auch mit Therapieabbrüchen einher (22). Ein Blick auf Studien mit älteren Patienten unterstreicht dies: So konnte in einer klinischen Studie bei Patienten ab 12 Jahren, die aufgrund von unerwünschten respiratorischen Ereignissen die Behandlung mit LUM/IVA abgebrochen haben, die Sicherheit von TEZ/IVA gezeigt werden (23). Auch bei jüngeren Patienten ab 6 Jahren treten solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter einer Therapie mit LUM/IVA auf, jedoch seltener. Während der klinischen Phase 3 Studie (VX14-809-109) zur Zulassung von LUM/IVA bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse bei mit LUM/IVA behandelten

Patienten 18% im Vergleich zu 13% bei Patienten, die ein Placebo erhielten (24). Im Rahmen der Studie VX15-661-113 betrug die Inzidenz der unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter TEZ/IVA dahingegen nur 2.9% über die F508del-homozygoten wie auch -heterozygoten Patienten hinweg. Keines der respiratorischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Studienabbruch (25).

Auch in der Roll-Over-Studie VX17-661-116, in der Patienten der Studie VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115 eingeschlossen wurden und für die aufgrund einer Anfrage der EMA während des Zulassungsverfahrens eine Zwischenauswertung der Daten zur Sicherheit vorliegen, bestätigt sich, dass nach medianer Studiendauer von 68 Wochen keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet werden (26). Die Ergebnisse zur Sicherheit waren im Einklang mit den Ergebnissen der Studien VX15-661-113 (Teil B, Laufzeit 24 Wochen) sowie VX16-661-115 (Laufzeit 8 Wochen).

Ergänzend seien an dieser Stelle die Ergebnisse der Leberfunktionstests erwähnt, die im Rahmen der Studie zur Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt wurden. Es fand sich kein klinisch relevanter Trend in den durchgeführten Leberfunktionstests im Rahmen der VX15-661-113 Studie; die gute hepatische Verträglichkeit wurde ebenfalls in der Studie VX16-661-115 bestätigt.

Die Daten zur Sicherheit lassen den Rückschluss zu, dass in der vorliegenden Studie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegeben ist. Das Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil von TEZ/IVA ist zwar vergleichbar mit LUM/IVA, jedoch gerade bei den besonders relevanten respiratorischen Ereignissen konnten deutlich weniger Ereignisse beobachtet werden als unter LUM/IVA, die zudem allesamt als nicht schwerwiegend eingestuft wurden.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens:

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist bekannt. Ein frühestmöglichster Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Im Vergleich mit LUM/IVA weist TEZ/IVA dabei bei vergleichbarer Wirksamkeit ein besseres Sicherheitsprofil, insbesondere in Bezug auf unerwünschte respiratorische Ereignisse sowie geringere Arzneimittelwechselwirkungen auf.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der genetischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (27-30). Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF.

Die Daten der Studie VX15-661-113 zeigen, dass TEZ/IVA bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Somit liegen valide Argumente für einen Zusatznutzen im Vergleich zu LUM/IVA für Patienten von 6 bis 11 Jahren vor.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb eine Behandlung mit TEZ/IVA als eine neue kausal wirksame Therapieoption bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Bereits bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab einem Alter von 6 Jahren) stellen Pankreasdysfunktion (31) und damit verbundener schlechter Ernährungsstatus (32-34) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF dar. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20 % der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (35). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (36) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 sind reduziert (37, 38) sowie die Marker für Pankreasstress wie IRT (39, 40) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (41, 42) und Lebererkrankung (43) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (44).

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (45, 46). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (32, 47). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert (48), profitieren Kinder, die einen höheren Gewichts zugewinn aufweisen daher auch bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (49, 50) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung für TEZ/IVA für Kinder ab sechs Jahren besondere Bedeutung als weitere Therapieoption zu, die mit einem guten Wirksamkeits-, sowie Verträglichkeits- und Arzneimittelwechselwirkungsprofil die für die Prognose wichtige Adhärenz positiv beeinflusst.

Bei Kindern mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren ein weiterer Parameter, der LCI, als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel gezeigt. Speziell in der CF kann mit dem LCI auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen

Atemwegen vorliegen. Daten zu TEZ/IVA belegen eine deutliche Verbesserung dieses Parameters in einer vergleichbaren Patientenpopulation (13).

Ein weiterer Vorteil zugunsten TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA ist in den Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Die Therapie mit LUM/IVA führt durch die Induktion von CYP3A4 durch Lumacaftor zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten. Eine gemeinsame Anwendung dieser Medikamente mit LUM/IVA wird entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Antiphlogistika (Ibuprofen), bestimmte Antibiotika und Antimykotika) (51). Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile. Insbesondere gilt dies für CF-Patienten im Kindesalter. Aufgrund der geringeren Auswahl an in ihrer Altersgruppe zugelassenen Medikamenten ist eine kausal wirksame Therapieoption mit geringem Arzneimittelwechselwirkungspotenzial von großer Relevanz.

In Anbetracht der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Studie VX15-661-113 (ergänzt um Daten der Studien VX15-661-115 und VX15-661-116), in Verbindung mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren und progredienten Erkrankung betroffenen Kinder von 6-11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet, ist Vertex der Auffassung, dass in der Zusammenschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableitbar ist.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a. die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-661-113), sowie
- b. den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 6. Lebensjahr.

Die Evidenzlage zu TEZ/IVA hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von TEZ/IVA bei Patienten ab 12 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von TEZ/IVA für Kinder bewogen. Im CHMP Assessment Report wird zum Ausdruck gebracht, dass die gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von TEZ/IVA auf die Patientenpopulation von 6 bis 11 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Patienten durchführbar ist (26).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Für das vorliegende Modul 4A werden nur diejenigen Patienten in Betracht gezogen, die homozygot bzgl. der F508del Mutation sind (heterozygote Träger sind Bestandteil des Moduls 4B). Die Kinder sind nahezu alle kaukasischer Abstammung. Die beobachteten erhobenen Charakteristika geben keine Hinweise darauf, dass Gründe gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext trotz der ausschließlichen Rekrutierung in Nordamerika vorliegen.

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
CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Nicht quantifizierbar

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 im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) 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.

Die Kombinationstherapie Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) wurde im Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gen) sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T), zugelassen. In diesem Dossier wird nun die Zulassungserweiterung für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit den gleichen Mutationen adressiert.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) (1).

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. In diesem vorliegenden Modul 4 A wird die Indikation der Patienten im Kindesalter (6 bis 11 Jahre) dargestellt und bewertet, die an zystischer Fibrose erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis der einarmigen Studie VX15-661-113 geführt.

In Modul 4 B wird der Zusatznutzen für die Indikation der Patienten im Kindesalter (6 bis 11 Jahre) diskutiert, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (residual function mutation, RF Mutation) aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen aufweisen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 A wird erstere Teilpopulation adressiert, d.h. Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich bei Kindern mit einem Körpergewicht < 30 kg um die morgendliche Gabe der Fixkombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (50 mg/75 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (75 mg) am Abend (Abstand von 12 Stunden). Die Tagesgesamtdosis beträgt damit 50 mg/150 mg (Tezacaftor/Ivacaftor). Bei

Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg handelt es sich bei der zugelassenen Intervention um die morgendliche Gabe der Fixkombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Tagesgesamtdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Die Körpergewichtsgrenze, ab der die höhere Dosierung (100 mg/150 mg) mit TEZ/IVA indiziert ist, wurde im Laufe des Zulassungsprozesses nach Diskussion zwischen dem Hersteller und der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) von initial geplanten 40 kg auf 30 kg abgesenkt. Entsprechend wurde in den Studien VX15-661-113 und VX16-661-115 die ursprüngliche Körpergewichtsgrenze von 40 kg genutzt. In der Verlängerungsstudie VX17-661-116 hingegen wurde im Laufe der Studiendurchführung das Studienprotokoll angepasst und die Körpergewichtsgrenze für die höhere Dosierung entsprechend der zugelassenen Dosis auf 30 kg herabgesetzt. Aufgrund der Änderung der Körpergewichtsgrenze wurden neben Studien, in denen eine Körpergewichtsgrenze von 30 kg verwendet wird, auch Studien mit der initial geplanten Körpergewichtsgrenze von 40 kg eingeschlossen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi[®]) herangezogen, welche in Beratungsgesprächen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. August 2017 und am 25. März 2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Tezacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren festgelegt wurde (Vorgangsnummern 2017-B-086 und 2020-B-009) (4, 5). Vertex geht davon aus, dass diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren Bestand hat, da außer dem genannten Arzneimittel keine weiteren Wirkstoffe im genannten Indikationsgebiet zugelassen sind. Zwar gibt es mit der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor einen weiteren CFTR-Modulator zur Behandlung von Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, diese ist jedoch nicht zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren zugelassen (6). Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (5).

Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt im vorliegenden Indikationsgebiet der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden. Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-661-113, ergänzt durch Ergebnisse der Studien VX16-661-115 sowie VX17-661-116.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Mortalität:

- Anzahl Todesfälle bis Woche 24

Morbidität:

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24
- Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen
- Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

Lebensqualität

- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftraten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten
 - Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für
 - Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden
 - Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden

Auf eine gesonderte Darstellung von unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind, wird verzichtet. Aufgrund der geringen Patientenanzahl wird die Darstellung dieser für das Dossier geforderten Kategorie abgedeckt durch die Darstellung aller Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind.

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.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 6 oder > 11 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Einmal täglich Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden, odereinmal täglich Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 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 patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Patienten mit zystischer Fibrose zwischen 6 und 11 Jahren entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 A zu beurteilende Population der Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist für Kinder mit einem Körpergewicht < 30 kg die orale Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg einmal täglich (morgens) plus 75 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) vorgesehen. Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg ist eine orale Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg einmal täglich (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (abends) vorgesehen.

Die Körpergewichtsgrenze, ab der die höhere Dosierung (100 mg/150 mg) mit Tezacaftor/Ivacaftor indiziert ist, wurde im Laufe des Zulassungsprozesses nach Diskussion zwischen dem Hersteller und EMA von initial geplanten 40 kg auf 30 kg abgesenkt. Aufgrund der Änderung der Körpergewichtsgrenze wurden neben Studien, in denen eine Körpergewichtsgrenze von 30 kg verwendet wird, auch Studien mit der initial geplanten Körpergewichtsgrenze von 40 kg eingeschlossen.

Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen. Dies folgt den Festlegungen aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA, welche im Rahmen des Nutzendossiers für Tezacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem Alter von 12 Jahren am 09. August 2017 und am 25. März 2020 stattgefunden haben (Vorgangsnummern 2017-B-086 und 2020-B-009) (4, 5). Vertex geht davon aus, dass die Festlegungen auch für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren Bestand haben, da die Fallkonstellationen vergleichbar sind und seit dem Zeitpunkt der Beratungen keine weiteren Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren (5).

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit als Bezeichnung des Studienarms die Therapie genannt, d.h. LUM/IVA für Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care. Dabei wird nicht jedes Mal erwähnt, dass die Therapie jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurde.

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 nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Darüber hinaus wird auch nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten. Aufgrund der Studienlage, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist, existiert keine direkte Evidenz in Form von RCT des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (d.h. TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA). Ebenso ist ein indirekter Vergleich zwischen den beiden Arzneimitteln nicht möglich, da die dem Nutzendossier zugrundeliegende Studie keinen Brückenkomparator bietet. Aus diesem Grund werden in diesem Modul die Ergebnisse einer nicht-randomisierten, einarmigen Studie dargestellt.

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 (52).

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.

Es gelten für die Suche nach nicht-randomisierten Studien die in Tabelle 4-5 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese sind bis auf die Vergleichstherapie sowie den Studientyp analog zur Suche nach RCT, welche in Tabelle 4-4 dargestellt sind.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die < 6 oder > 11 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Einmal täglich Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden oder einmal täglich Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	Alle Interventionen	3	-	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	Klinischen Studie	5	Randomisierte kontrollierte Studie, Case Report, Tierstudie, PK-Studie, PD-Studie, Bioäquivalenz-Studie, nicht-interventionelle Studie, Phase-I Studie	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 patientenrelevanten Endpunkten	8

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 06.10.2020 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 (53) für die Suche nach RCT angewandt.

Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien gesucht, um die verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet komplett zu erfassen. Da es nach derzeitigem Kenntnisstand keine validierten Filter für nicht-randomisierte Studien gibt (54), wurde auf deren Anwendung verzichtet.

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/arszneimittel-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 01.10.2020 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
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (ICTRP)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studie handelt es sich um eine Studie des pU. Dafür wurde die G-BA Seite am 01.10.2020 nach der Studiennummer (VX15-661-113) durchsucht. Es konnte kein Verfahren mit dieser Studie identifiziert werden.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

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

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

Ähnlich wurde bei den Rechercheergebnissen der Internetseite des G-BA vorgegangen. Zwei Personen suchten unabhängig voneinander auf der Internetseite nach den in der systematischen Literaturrecherche sowie in der systematischen Registerrecherche identifizierten Treffern. Die für die Bewertung eines Zusatznutzens relevanten Dokumente der Studien wurden gesichtet und auf bisher nicht vorhandene Ergebnisdarstellung geprüft. Eine Liste der gesichteten sowie der ausgeschlossenen Dokumente ist in Abschnitt 0 aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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.

Es wird keine RCT zur Darstellung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt, da keine identifiziert werden konnte.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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)
- BMI z-Score
- Körpergewicht
- Körpergewicht z-Score
- Klassifikation des Körpergewichtes (< 30 kg vs. ≥ 30 kg & < 40 kg vs. ≥ 40 kg)
- Körpergröße
- Körpergröße z-Score
- Abstammung (weiß / schwarz / asiatisch / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Land (USA, Kanada)
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%)
- Klassifikation des FEV₁% bei Baseline (< 90% vs. ≥90%)

- Schweißchloridkonzentration
- Verwendung von Dornase alfa in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Verwendung von Azithromycin in der Vortherapie (ja / nein)
- Verwendung von Bronchodilatoren in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in der Vortherapie (ja / nein, Art der Bronchodilatation)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Corticosteroiden in der Vortherapie (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (ja / nein)

Weitere Patientencharakteristika können dem Studienbericht der eingeschlossenen Studie entnommen werden (25).

Patientenrelevante Endpunkte

➤ **Mortalität**

- **Mortalität**

Die Anzahl der bis Woche 24 eventuell aufgetretenen Todesfällen wird dargestellt.

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

➤ **Morbidität**

- **Absolute und relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) 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 FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (52). 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) (55). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (56).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% zu Woche 24.

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte bei Screening sowie an Tag 1 und 15, in Woche 4, 8, 16, 24, und bei der Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach letzter Dosisgabe gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (57) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben:

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

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

Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß 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 Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. Die Häufigkeit, mit der dies in den Studien vorkam, ist dem Studienbericht nicht zu entnehmen.

- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (57). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (58). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.

- **Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24**
- **Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24**
- **Absolute Veränderung des Gewicht z-Scores zu Woche 24**
- **Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24**

Der BMI sowie die z-Scores des Körpergewichtes bzw. der Körpergröße werden im Rahmen der beschriebenen Studie als Maße für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dienen in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkte. Der BMI dient darüber hinaus auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität.

Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA (52). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (59). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁% (59). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (56), 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 (8, 9, 11, 12).

Operationalisierung: Die Messung des Körpergewichtes und der Körpergröße erfolgte bei Screening sowie an Tag 1 und 15, in Woche 4, 8, 16, 24, und bei der Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach letzter Dosisgabe. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Die z-Scores für Körpergewicht und Körpergröße wurden mithilfe der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Wachstumstabellen berechnet (http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm).

Der Body Mass Index wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wurde 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).

- **Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration 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 (60). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von mindestens 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden (61). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Tezacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR Kanalproteins zu beurteilen.

Operationalisierung: Zu Studienbeginn sowie zu Woche 4 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden bei jedem Patienten jeweils zwei Proben genommen (d.h. eine pro Arm). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse auch den Studienteilnehmern, Eltern sowie den Pflegern nicht mitgeteilt werden. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

- Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

Bei dem 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 (62, 63) und in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird (64-68).

Anhand des Fragebogens werden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:

- Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme).
- Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung)

Die Domänen „Vitalität“, „Schulaktivitäten“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Gewichtsprobleme“ sind dabei nur in der Eltern-Version, die Domäne „soziale Einschränkungen“ nur in der Kinder-Version des Fragebogens enthalten.

Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R (CFQ-RResp) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (MCID) angegeben (69). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (63, 70-72).

Operationalisierung: Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Kinder-Version des Fragebogens wurde im „Interviewer-Format“ eingesetzt und von den Kindern gemeinsam mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter vervollständigt.

Die Fragen im CFQ-R sind auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität bzw. der Symptomatik aus.

➤ **Lebensqualität**

- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]
- Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]

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 (73, 74). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (62).

Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus einer entsprechenden Erhebung wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln (71).

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt über die entsprechenden Domänen des CFQ-R.

➤ **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt: unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten.

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für
 - Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden
 - Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden

Operationalisierung: UE wurden im Rahmen der Studienauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1, nach SOC und PT kodiert.

SUE sind allgemein definiert als UE, 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 gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind.

Zusätzlich wurden für die Gesamtraten (UE, SUE, UE von Grad 3 oder 4, UE, die zum Studienabbruch führten) Analysen durchgeführt, für die Ereignisse mit dem PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ („infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis“) ausgeschlossen wurden.

Dargestellte Effektschätzer

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse einer einarmigen Studie dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Kontinuierliche Endpunkte werden sowohl anhand der (deskriptiven) mittleren Änderungen (inklusive Standardabweichung) zwischen Studienbeginn und -ende als auch mittels Kleinste-Quadrate Schätzung als Ergebnisse gemischter linearer Regressionsmodelle (mixed-effects model for repeated measures, MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. In die Berechnung der MMRM gingen jeweils der Ausgangswert und die Visite als feste Effekte sowie ein zufälliger Patienteneffekt ein.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei Strata, die durch die unterschiedlichen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels definiert sind. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht der Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt gepoolt für beide Dosis-Strata (d.h. für die Gesamtstudie).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In der eingeschlossenen Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung wurden nachträglich folgende Subgruppen definiert und analysiert:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%) (< 90% vs. ≥ 90%)
- Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg / < 40 kg vs. ≥ 40 kg)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

Die Subgruppenanalysen wurden nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

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

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (75).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (76-79)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: 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
VX16-661-115	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	TEZ/IVA, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bildet den Stand zum 01.10.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX16-661-115	Falscher Komparator

In der Studie VX16-661-115 wird Placebo als Vergleichstherapie zu TEZ/IVA verwendet. Dieser Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Studie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Lediglich in Einzelfällen wird zur Einordnung von Ergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit der in diesem Dossier dargestellten Studie VX15-661-113 auf Resultate der Studie VX16-661-115 verwiesen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

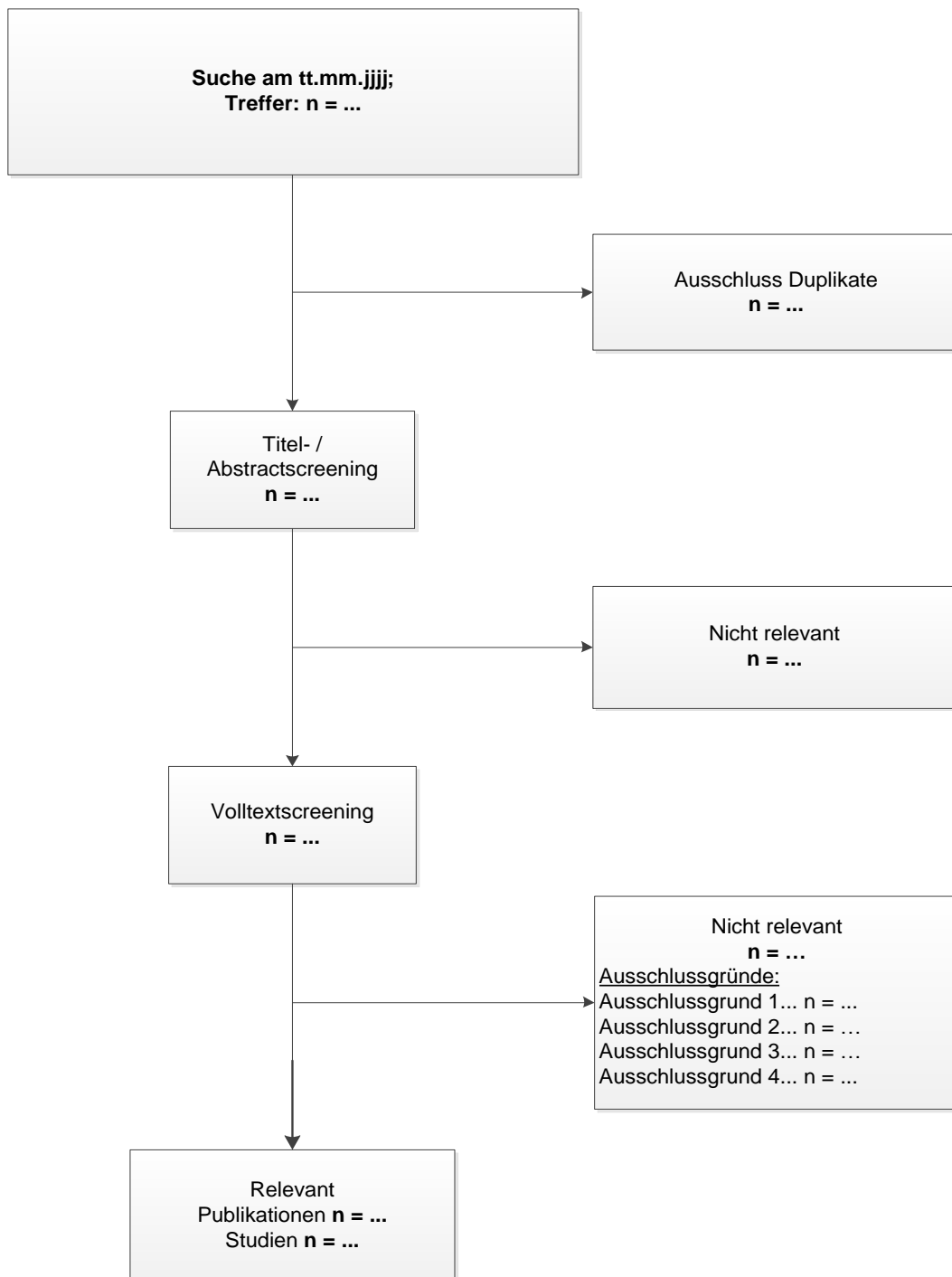


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

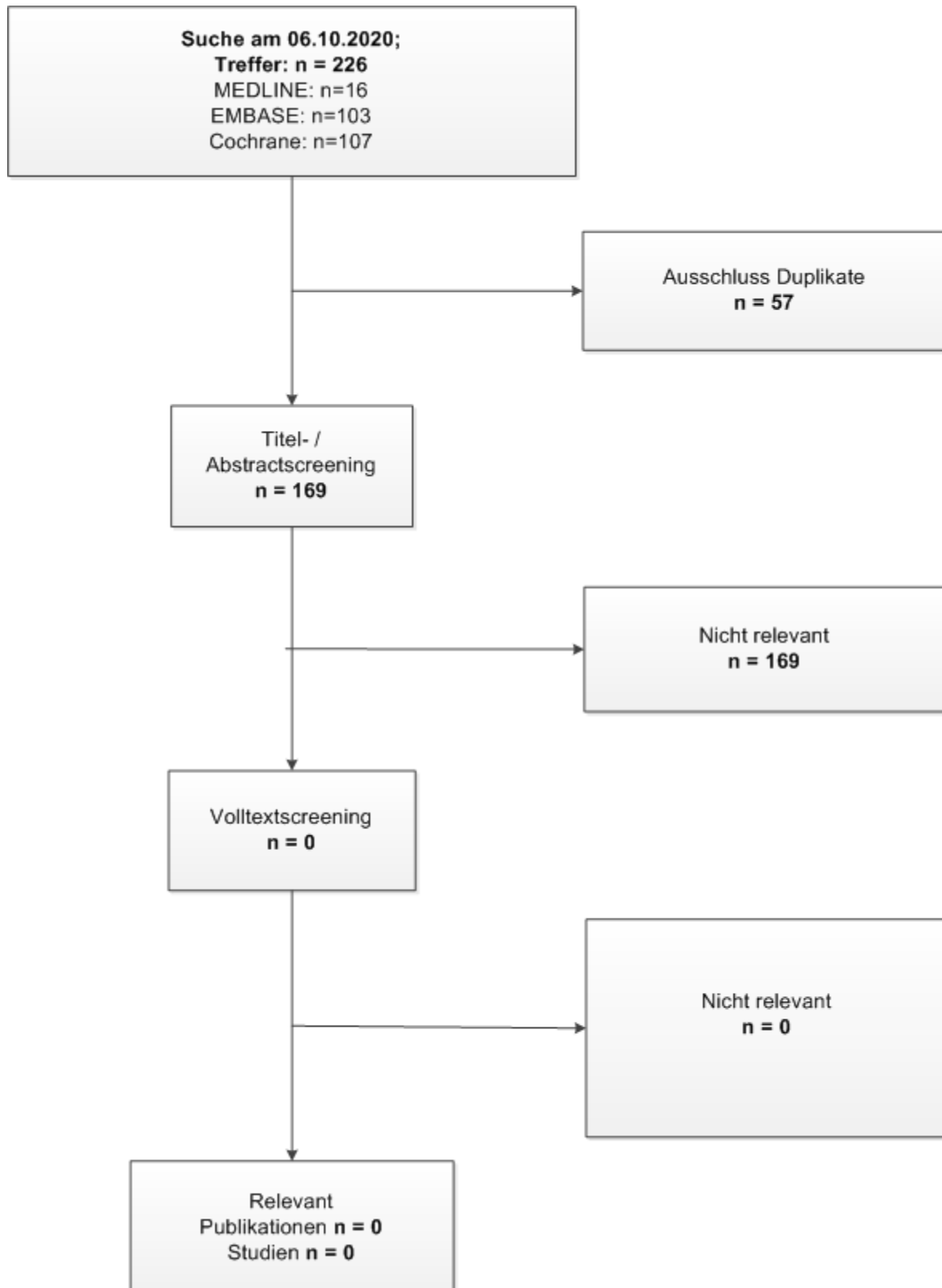


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-8: 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)
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
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. Abkürzung: k.A. = keine Angabe				

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand von 01.10.2020, dem Datum, an dem die Recherche in den Studienregistern durchgeführt wurde, zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tefacaftor/Ivacaftor bei Kindern von 6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand von 01.10.2020, dem Datum, an dem die Recherche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt wurde. Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: 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])
placebokontrolliert						
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Keine relevante RCT identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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

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

Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht relevant.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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).

Es wurde keine RCT identifiziert.

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 recherchiert.

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.**

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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 0.**

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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 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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht 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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht relevant.

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht 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 4.3.1.3.2.

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-30: 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX15-661-113	ja ^a	ja	abgeschlossen	24 Wochen (Teil B)	TEZ (50 mg qd) / IVA (75 mg q12h) für Patienten < 40 kg bei Einschluss TEZ (100 mg qd) / IVA (150 mg q12h) für Patienten ≥ 40 kg bei Einschluss

^a Bei der Studie VX15-661-113 handelt es sich um die amerikanische Zulassungsstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

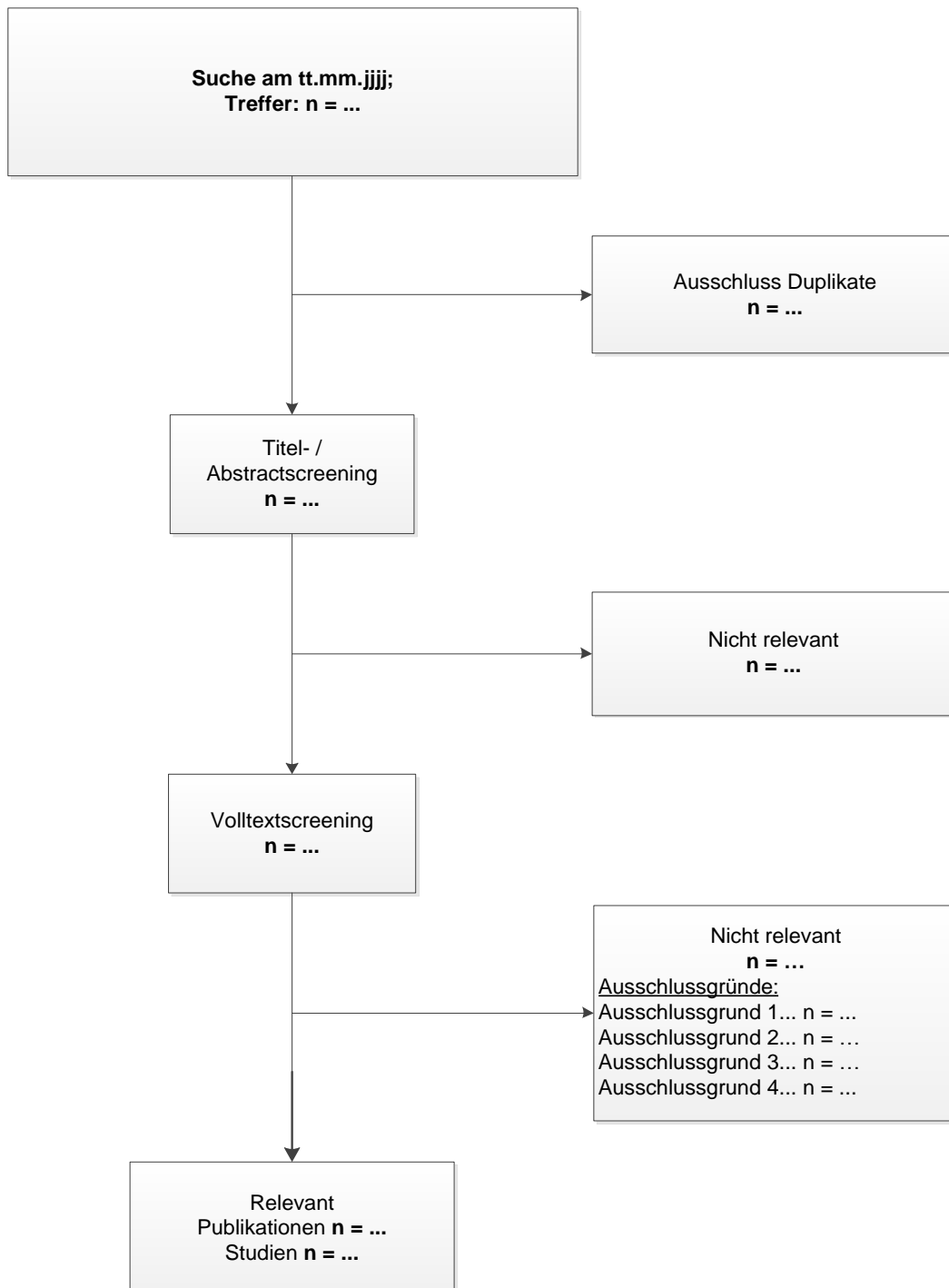
Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bildet den Stand zum 01.10.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen



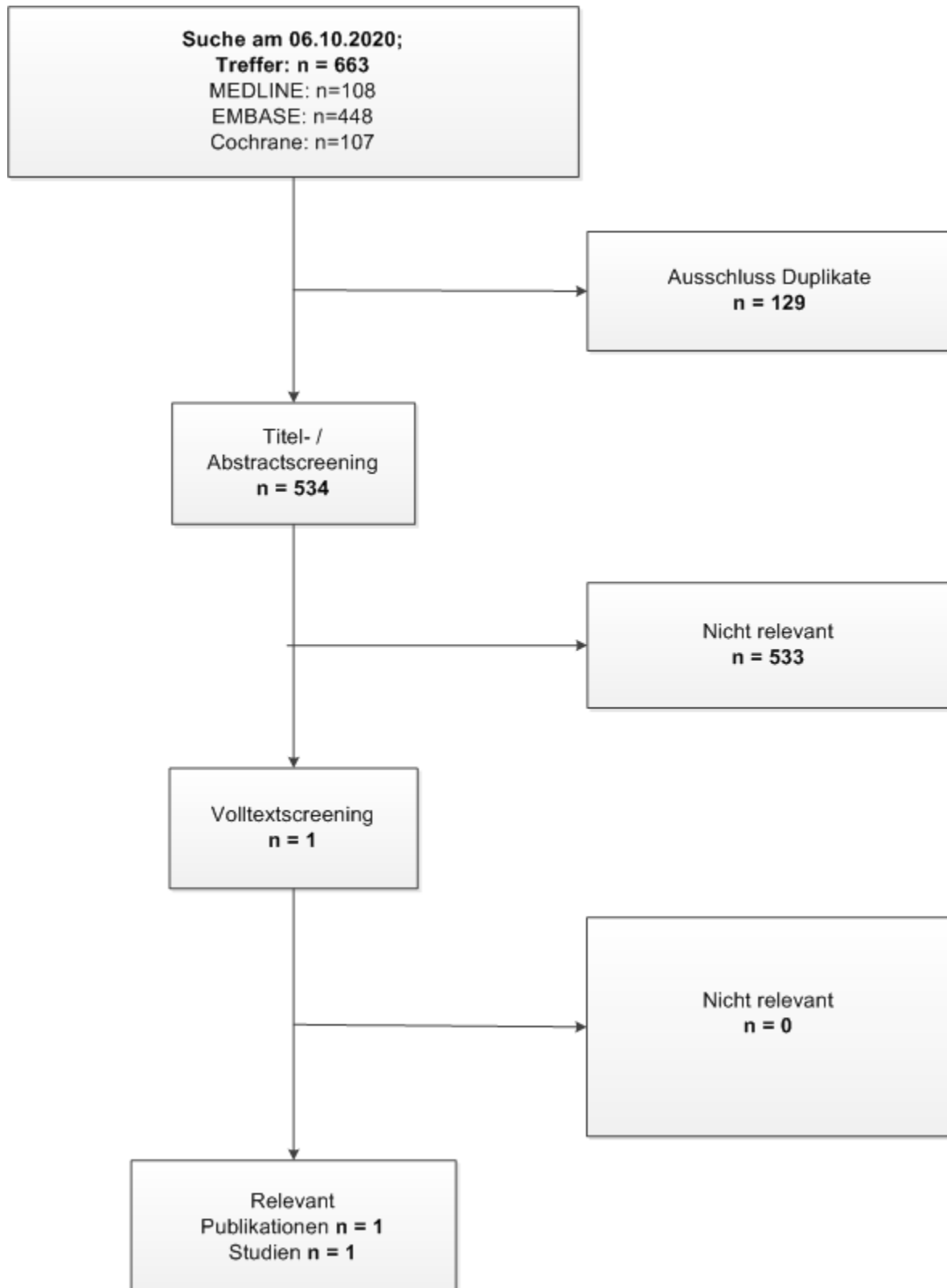


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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)
VX15-661-113	ClinicalTrials.gov: [NCT02953314] (80) EU-CTR: [2017-001164-38] (81) WHO: [NCT02953314] (82)	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.				

Die Suche in den Studienregistern wurde am 01.10.2020 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 01.10.2020 durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: 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])
VX15-661-113	ja ^e	ja	nein	ja (25)	ja (80-82)	ja (83)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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.

^e Bei der Studie VX15-661-113 handelt es sich um die amerikanische Zulassungsstudie

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX15-661-113	Phase 3, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Teil A und B)	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die entweder homozygot bezüglich der F508del Mutation sind oder heterozygot bezüglich der F508del Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen ^a	<p>Teil A^b: TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Kinder < 25kg</p> <p>TEZ/IVA 50 mg qd/150 mg q12h für Kinder ≥ 25 kg</p> <p>Teil B: TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Kinder < 40 kg</p> <p>TEZ/IVA 100 mg qd/150 mg q12h für Kinder ≥ 40 kg</p>	<p>Teil A^b: Screening: 28 Tage Behandlung: 14 Tage Washout: 14 Tage Safety Follow-Up: 14 Tage</p> <p>Teil B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety Follow-Up: 4 Wochen</p>	<p>33 Zentren in USA und Kanada</p> <p>Teil A^b: 11. November 2016 – 5. April 2017</p> <p>Teil B: 09. November 2017 – 11. September 2018</p>	<p>Teil A^b: Pharmakokinetik; Unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie</p> <p>Teil B: Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie; Schweißchlorid, Gewicht, BMI, Körpergröße, z-Scores (zu Gewicht, BMI, Körpergröße), FEV₁%, LCI^c, zystische Fibrose Questionnaire-Revised</p>

^aDie folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten, die homozygot bezüglich der F508del Mutation sind. Die Patientengruppe der heterozygoten F508del Mutation ist Gegenstand des Moduls 4B und wird dort diskutiert.

^bTeil A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.

^cDa für LCI in der optionalen Substudie nicht genügend auswertbare Messungen erfolgten, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse im Folgenden verzichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Teil B ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
VX15-661-113	TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Kinder mit Körpergewicht < 40 kg bzw. TEZ/IVA 100 mg qd/150 mg q12h für Kinder mit Körpergewicht ≥ 40 kg	Behandlungsdauer: 24 Wochen Absetzen der vorherigen Medikation (Ivacaftor: vor erster Dosis TEZ/IVA; LUM/IVA: vor Screening) Safety Follow-Up für 4 Wochen (± 7 Tage)

^a In Teil B der Studie VX15-661-113 werden sowohl die für dieses Modul 4A relevanten Patienten (homozygot für F508del Mutation) als auch die für Modul 4B relevanten Patienten eingeschlossen, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen. Sofern nicht anders gekennzeichnet, werden im Folgenden ausschließlich Ergebnisse von Patienten berichtet, die homozygot für die F508del Mutation sind.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen [Safety Set]

VX15-661-113 (Teil B, homozygot bzgl. F508del Mutation)	Total N=61
Geschlecht, n (%)	
männlich	31 (50,8)
weiblich	30 (49,2)
Alter bei Screening [Jahre], Mittelwert ± SD	8,0 ± 1,8
Gewicht bei Baseline [kg], Mittelwert ± SD	30,0 ± 9,6
Gewicht bei Baseline, n (%)	
< 30 kg	37 (60,7)
≥ 30 kg	24 (39,3)
Gewicht bei Baseline, n (%)	
< 40 kg	55 (90,2)
≥ 40 kg	6 (9,8)
Gewicht bei Baseline z-Score, Mittelwert ± SD	0,18 ± 0,94
Körpergröße bei Baseline [cm], Mittelwert ± SD	129,8 ± 12,7
Körpergröße bei Baseline z-Score, Mittelwert ± SD	-0,13 ± 1,00
BMI [kg/m ²], Mittelwert ± SD	17,4 ± 2,7
BMI z-Score, Mittelwert ± SD	0,39 ± 0,90
Abstammung, n (%)	
weiß	59 (96,7)
schwarz	0 (0,0)
asiatisch	1 (1,6)
andere	1 (1,6)

VX15-661-113 (Teil B, homozygot bzgl. F508del Mutation)	Total N=61
Ethnie, n (%)	
hispanisch/lateinamerikanisch	3 (4,9)
andere	58 (95,1)
Land, n (%)	
USA	55 (90,2)
Kanada	6 (9,8)
FEV ₁ % bei Baseline, Mittelwert ± SD	91,2 ± 12,4
FEV ₁ % bei Baseline, n (%)	
< 90%	30 (49,2)
≥ 90%	31 (50,8)
Schweißchlorid [mmol/L] bei Baseline, Mittelwert ± SD	103,7 ± 10,6
CFQ-R Atemwegsdomäne (Kinder-Version) bei Baseline, Mittelwert ± SD	81,7 ± 13,9
Vorbehandlung mit LUM/IVA, n (%)	
Ja	23 (37,7)
Nein	38 (62,3)
Verwendung von Dornase alfa in Vortherapie, n (%)	
Ja	55 (90,2)
Nein	6 (9,8)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)	
Ja	8 (13,1)
Nein	53 (86,9)
Verwendung von Azithromycin in Vortherapie, n (%)	
Ja	15 (24,6)
Nein	46 (75,4)
Verwendung von Bronchodilatoren in Vortherapie, n (%)	
Ja	60 (98,4)
Nein	1 (1,6)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie, n (%)	
Ja	60 (98,4)
Nein	1 (1,6)
Art der verwendeten Bronchodilatoren, n(%)	
SABA oder SABA und andere	52 (85,3)
LABA und SABA oder LABA, SABA und andere	8 (13,1)
LABA oder LABA und andere	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)	
Ja	45 (73,8)
Nein	16 (26,2)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%)	
Ja	27 (44,3)
Nein	34 (55,7)
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa zu Studienbeginn, n (%)	
Ja	15 (24,6)
Nein	46 (75,4)

Anmerkung: Baseline ist definiert als letzte nicht-fehlende Messung vor erster Gabe der Studienmedikation
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Angaben aus Tabelle 4-37 beziehen sich auf das Safety Set des Studienteils B. Alle patientenrelevanten Endpunkte werden ebenfalls für das Safety Set dargestellt. Da alle Patienten, die im Safety Set waren, ebenfalls die zugrundeliegende F508del Mutation aufweisen, entspricht das Safety Set gleichzeitig dem Full Analysis Set.

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.

Es handelt sich bei der Studie (Studienteil B) um eine einarmige Studie mit 24 Wochen Behandlungsdauer. Das Studienziel war die Beschreibung der Behandlungseffekte für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit CF, die entweder homozygot bezüglich der F508del Mutation sind oder heterozygot bezüglich der F508del Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen. Für das vorliegende Modul 4A werden nur diejenigen Patienten in Betracht gezogen, die homozygot bzgl. der F508del Mutation sind (heterozygote Träger sind Bestandteil des Moduls 4B). Die Kinder sind nahezu alle kaukasischer Abstammung. Die beobachteten erhobenen Charakteristika geben keine Hinweise darauf, dass Gründe gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext trotz der ausschließlichen Rekrutierung in Nordamerika vorliegen.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-38, Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 jeweils die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn (Baseline) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

Tabelle 4-38: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set]

VX15-661-113 (Teil B, homozygot bzgl. F508del Mutation)	Total N=61
Antibiotika insgesamt	
Laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	17 (27,9)
nein	44 (72,1)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> , n (%)	
von allen Patienten:	
ja	46 (75,4)
nein	15 (24,6)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen	
ja	29 (65,9)
i.V. Antibiotika	
Laufende Antibiotikatherapie <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	0 (0,0)
nein	61 (100,0)
Antibiotikatherapie <u>während der Studie</u> , n (%)	
von allen Patienten:	
ja	5 (8,2)
nein	56 (91,8)
von Patienten, die zu Studienbeginn <u>keine</u> Antibiotika bekamen	
ja	3 (6,8)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (84)

Tabelle 4-39: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set]

VX15-661-113 (Teil B, homozygot bzgl. F508del Mutation)	Total N=61
Laufende Physiotherapie <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	50 (82,0)
nein	11 (18,0)
Patienten, die Physiotherapie <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen), n (%)	0 (0,0)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (84)

Tabelle 4-40: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie – weitere Untersuchungen [Safety Set]

VX15-661-113 (Teil B, homozygot bzgl. F508del Mutation)	Total N=61
Inhalative Medikation insgesamt	
Laufende inhalative Medikation <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	61 (100,0)
nein	0 (0,0)
Mukolytika	
Laufende Mukolytika <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	60 (98,4)
nein	1 (1,6)
Patienten, die Mukolytika <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen), n (%)	1 (100,0)
Bronchodilatoren	
Laufende Bronchodilatoren <u>zu Studienbeginn</u> , n (%)	
ja	60 (98,4)
nein	1 (1,6)
Patienten, die Bronchodilatoren <u>während der Studie</u> neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen), n (%)	0 (0,0)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (84)

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

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 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX15-661-113	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, nicht-randomisierte 2-phasige Studie. Der für dieses Modul 4A wichtige Studienteil B war demnach ebenfalls nicht randomisiert und auch nicht verblindet. Im Sinne der Fragestellung des Nutzendossiers ist somit das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Allerdings muss angemerkt werden, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie gar nicht erfolgte. Eine Verzerrung der Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und Ende der Behandlungsdauer nach 24 Wochen liegt nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.

Die im Nachfolgenden genannten Endpunkte werden äquivalent zu obenstehender Tabelle behandelt, d.h. das Verzerrungspotenzial wird im Sinne eines Vergleiches der Studienmedikation zu einer Vergleichstherapie bewertet.

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 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-661-113
Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	Ja
Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline zu Woche 24 [Kinder-Version]	Ja
Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]	Ja

Endpunkt	untersucht in Studie VX15-661-113
Morbidität: Absolute Veränderung in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]	Ja
Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Körperbild“, „Essstörungen“ und „Therapiebelastung“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]	Ja
Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „Schulaktivitäten“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]	Ja
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten	Ja
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten	Ja
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten	Ja
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten und die zum Studienabbruch führten	Ja
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlungsphase über 24 Wochen auftreten, pro System Organ Class und Preferred Term	Ja

Die Erhebung des LCI in der Studie VX15-661-113 war Teil einer optionalen exploratorischen Substudie. Das Ziel war die Evaluation eines zum Zeitpunkt der Studie für den pharmazeutischen Unternehmer neuen LCI Erhebungsinstruments und Bewertungsprozesses. Aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Tests waren Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem LCI im Rahmen der Studie nicht möglich. Auf die Darstellung von Ergebnissen des Endpunkts LCI im Rahmen dieses Dossiers wird daher verzichtet.

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24 – 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 4-43: Operationalisierung von „Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	Anzahl der Todesfälle, die im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N=61
Anzahl Todesfälle, n (%)	0 (0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (25)	

Es sind keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – 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 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15- 661-113	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte bei Screening, sowie an Tag 1 und 15, in Woche 4, 8, 16, 24, und bei der Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach letzter Dosisgabe gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatators (z.B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z.B. Atrovent) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und - die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und - die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. - Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. - Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (57). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (58).</p> <p>Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline FEV₁% (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	91,18 ± 12,36	55	92,92 ± 12,23	55	1,64 ± 10,36	61	0,87 ± 0,80 [-0,73; 2,48], p = 0,2802
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.1 in (84)								

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert betrug bei Baseline im Durchschnitt über alle Patienten 91,18% (mit einer Standardabweichung von 12,36%). Bei Woche 24 betrug der Mittelwert 92,92% (mit einer Standardabweichung von 12,23%). Daraus ergab sich eine durch das Modell errechnete mittlere absolute Veränderung des FEV₁% von 0,87%, wobei der Unterschied mit p = 0,2802 nicht statistisch signifikant war. Diese modellierte absolute Veränderung war geringer als die deskriptive Veränderung, die bei 1,64% lag. Beide Berechnungsmethoden deuten darauf hin, dass die Lungenfunktion über die Behandlungsdauer stabil blieb, und eine leichte positive Tendenz zu beobachten war.

4.3.2.3.3 Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – 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 4-47: Operationalisierung von „Morbidität: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15- 661-113	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte bei Screening, sowie an Tag 1 und 15, in Woche 4, 8, 16, 24, und bei der Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach letzter Dosisgabe gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatators (z.B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z.B. Atrovent) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und - die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und - die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. - Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. - Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (57). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (58).</p> <p>Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere relative Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline FEV₁% (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Relative Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Relative Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	91,18 ± 12,36	55	92,92 ± 12,23	55	2,63 ± 12,44	61	1,44 ± 0,95 [-0,47; 3,34], p = 0,1362
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.2 in (84)								

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert betrug bei Baseline im Durchschnitt über alle Patienten 91,18% (mit einer Standardabweichung von 12,36%). Bei Woche 24 betrug der Mittelwert 92,92% (mit einer Standardabweichung von 12,23%). Daraus ergab sich eine durch das Modell errechnete mittlere relative Veränderung des FEV₁% von 1,44, wobei diese Veränderung mit p = 0,1362 nicht statistisch signifikant war. Die deskriptive relative Veränderung der Lungenfunktion über 24 Wochen lag bei 2,63. Auch bei dieser Betrachtungsweise der Auswirkungen auf die Lungenfunktion, bei der es sich um die individuelle Normierung zur Baseline handelt, war zu beobachten, dass die Lungenfunktion über die Behandlungsdauer stabil blieb.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 – 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 4-49: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zum Screening, sowie an Tag 1, 15 und in der Woche 4, 7, 16, 24 und zur Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der z-Score für Körpergewicht wurde mithilfe der CDC Wachstumstabellen berechnet: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des z-Score für das Körpergewicht von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline z-Score für das Körpergewicht (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	0,18 ± 0,94	58	0,18 ± 0,94	58	0,00 ± 0,19	58	0,00 ± 0,03 [-0,05; 0,05], p = 0,8916
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.12 in (84)								

Bei Baseline lag der Mittelwert des Körpergewicht z-Scores bei 0,18 mit einer Standardabweichung von 0,94. Diese Werte waren nach 24 Wochen sowohl bei der deskriptiven als auch bei der modell-basierten Auswertung identisch, es konnte demnach keine Veränderung im Körpergewicht z-Score beobachtet werden. Dies weist darauf hin, dass das Gewicht über die Behandlungsdauer stabil gehalten wurde.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Die Messung der Körpergröße erfolgte zum Screening, sowie an Tag 1, 15 und in der Woche 4, 7, 16, 24 und zur Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der z-Score für Körpergröße wurde mithilfe der CDC Wachstumstabellen berechnet: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des z-Scores für die Körpergröße von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline z-Score für die Körpergröße (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	-0,13 ± 1,00	58	-0,11 ± 0,93	58	0,01 ± 0,20	58	0,01 ± 0,02 [-0,04; 0,05], p = 0,7820
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.11 in (84)								

Der Körpergröße z-Score bei Baseline lag im Mittel bei -0,13, bei einer Standardabweichung von 1,00. Nach 24 Wochen lag der Mittelwert bei -0,11 mit einer geringfügig geringeren Standardabweichung von 0,93. Es lag dementsprechend keine Veränderung des Körpergröße z-Scores nach 24 Wochen vor. Die Zahlen weisen darauf hin, dass das Körpergewicht der untersuchten Kinder im Einklang mit den Auswirkungen der Erkrankung etwas geringer war als in der gesunden Normalpopulation. Gleichzeitig wird erneut deutlich, dass unter Therapie über die Studiendauer ein stabiles Wachstum aufrechterhalten wurde.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24 – 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 4-53: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zum Screening, sowie an Tag 1, 15 und in der Woche 4, 7, 16, 24 und zur Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der Body Mass Index wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline BMI (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	17,40 ± 2,67	58	17,48 ± 2,60	58	0,22 ± 0,66	58	0,19 ± 0,09 [0,02; 0,37], p = 0,0326
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.3 in (84)								

Der BMI bei Baseline betrug im Mittel 17,40 kg/m² mit einer Standardabweichung von 2,67 kg/m². Bei Woche 24 lag der Mittelwert bei 17,48 kg/m² bei einer Standardabweichung von 2,60 kg/m². Daraus ergab sich eine durch das Modell errechnete mittlere absolute Veränderung des BMI von 0,19 kg/m², wobei diese Veränderung mit p = 0,0326 statistisch signifikant war. Die deskriptive Veränderung der Mittelwerte über die Studiendauer wich nur unwesentlich von dem modellbasierten Ansatz ab, beide Berechnungsmethoden weisen auf ein stabiles Wachstum über die Studiendauer von 24 Wochen hin.

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24 – 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 4-55: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zum Screening, sowie an Tag 1, 15 und in der Woche 4, 7, 16, 24 und zur Safety Follow-Up Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.</p> <p>Der Body Mass Index wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>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.</p> <p>Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel:</p> $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS}, & L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S}, & L = 0 \end{cases}$ <p>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.</p> <p>Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI z-Scores von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline BMI z-Score (kontinuierlich) als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	0,39 ± 0,90	58	0,34 ± 0,93	58	-0,03 ± 0,29	58	-0,04 ± 0,04 [-0,11; 0,04], p = 0,3275
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.4 in (84)								

Beim BMI z-Score ergab sich mit der MMRM-Methode ein Rückgang um 0,04 (von 0,39 bei Baseline auf 0,34 zu Woche 24), der statistisch nicht signifikant war (p = 0,3275). Auch bei dieser Betrachtung zeigt sich, dass der BMI über die Studiendauer hinweg stabil blieb.

4.3.2.3.3.8 Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen – 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 4-57: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 4 und 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15- 661-113	<p>Zu Studienbeginn sowie zu Woche 4 und 24 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Es wurden bei jedem Patienten jeweils zwei Proben genommen (d.h. eine pro Arm). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse auch den Studienteilnehmern, Eltern sowie den Pflegern nicht mitgeteilt werden. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Schweißchloridkonzentration als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	55	103,67 ± 10,56	53	89,25 ± 14,64	49	-15,66 ± 12,96	52	-14,67 ± 1,50 [-17,68; -11,66], p < 0,0001
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.5 in (84)								

Die Schweißchloridkonzentration sank unter Gabe von TEZ/IVA von 103,67 mmol/l bei Baseline auf 89,23 mmol/l bei Woche 24. Daraus ergab sich in der Analyse mit der MMRM-Methode im Mittel eine Abnahme von 14,67 mmol/l, die statistisch signifikant war ($p < 0,0001$). Die absolute Veränderung über 24 Wochen lag dabei mit einer Differenz von 15,66 mmol/l noch geringfügig über den modellbasierten Berechnungen. Diese Veränderungen sind deutliche Belege für eine multisystemische Verbesserung der CFTR-Aktivität, die durch TEZ/IVA über die Behandlungsdauer erreicht wurde.

4.3.2.3.3.9 Morbidität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – 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 4-59: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzt Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des Fragebogens waren abhängig vom Alter der Patienten bei Baseline, unabhängig davon, ob sich das Alter des Patienten während der Studie änderte. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:</p> <p>Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität^a, Gefühlslage, soziale Einschränkungen^b, Schulaktivitäten^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) für die CFQ-R Kinder-Version dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Score der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p><u>Responderanalyse:</u></p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (69). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>
	<p>^a Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Eltern-Version enthalten.</p> <p>^b Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Kinder-Version enthalten.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in den nachfolgenden Tabellen entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	81,69 ± 13,93	58	86,78 ± 11,26	58	4,89 ± 13,06	52	3,28 ± 1,14 [1,00; 5,56] p = 0,0056
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.8 in (84)								

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Anzahl Responder ^a , n (%)	25 (40,98%)
^a Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (69). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.9 in (84)	

Die Patienten mit TEZ/IVA verbesserten sich in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Laufe der Behandlung von Baseline zu Woche 24 im Mittel um 3,28 Punkte, von 81,69 Punkten bei Baseline zu 86,78 Punkten bei Woche 24. Der Anstieg war statistisch signifikant ($p = 0,0056$). In den deskriptiven Analysen ergab sich ein geringfügig größerer Anstieg um 4,89 Punkte.

Von den 61 Patienten zeigten 25 (40,98%) eine Veränderung von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und wurden als Responder gewertet. Die Veränderung von 4 Punkten in dieser Domäne wird als klinisch bedeutsamer Unterschied angesehen, basierend auf unabhängigen Studienergebnissen (69). Entsprechend zeigte sich bei 40,98% der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung in dieser Domäne.

4.3.2.3.3.10 Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetztter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des Fragebogens waren abhängig vom Alter der Patienten bei Baseline, unabhängig davon, ob sich das Alter des Patienten während der Studie änderte. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:</p> <p>Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität^a, Gefühlslage, soziale Einschränkungen^b, Schulaktivitäten^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „gastrointestinale Symptome“ (respiratorische Symptome) für die CFQ-R Kinder-Version dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>
	^a Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Eltern-Version enthalten.
	^b Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Kinder-Version enthalten.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: gastrointestinale Symptome								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	71,58 ± 30,33	58	82,76 ± 22,72	58	12,07 ± 31,65	61	8,62 ± 2,20 [4,22; 13,02] p = 0,0002
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.8 in (84)								

Für die Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag eine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten mit TEZ/IVA über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen vor. Die Differenz mit der MMRM-Methode betrug 8,62 Punkte, beim deskriptiven Vergleich der Mittelwerte war eine Veränderung von 12,07 Punkten zu beobachten.

4.3.2.3.3.11 Morbidität: Absolute Veränderung in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – 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 4-64: Operationalisierung von „Morbidität: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15- 661-113	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des Fragebogens waren abhängig vom Alter der Patienten bei Baseline, unabhängig davon, ob sich das Alter des Patienten während der Studie änderte. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:</p> <p>Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität^a, Gefühlslage, soziale Einschränkungen^b, Schulaktivitäten^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Morbidität („Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“, „gastrointestinale Symptome“) der Eltern-Version des CFQ-R dargestellt. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>
	<p>^a Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Eltern-Version enthalten.</p> <p>^b Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Kinder-Version enthalten.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: Atmungssystem								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	84,86 ± 12,58	58	87,07 ± 13,54	58	2,22 ± 16,21	61	0,50 ± 1,12 [-1,74; 2,73] p = 0,6576
Domäne: gastrointestinale Symptome								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	75,41 ± 19,36	58	77,20 ± 14,33	58	2,30 ± 15,82	61	2,03 ± 1,28 [-0,54; 4,60] p = 0,1197
Domäne: Gewichtsprobleme								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	68,85 ± 36,45	58	71,26 ± 29,58	58	1,72 ± 28,90	61	3,37 ± 2,41 [-1,45; 8,19] p = 0,1668
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.7 in (84)								

In die Eltern-Version des CFQ-R war bei keiner der drei Domänen zur Symptomatik eine statistisch signifikante Verbesserung festzustellen. Dennoch lagen in allen Domänen positive Veränderungen über 24 Wochen vor, in der Domäne „Gewichtsprobleme“ z.B. mit einer modellierten absoluten Veränderung von 3,37 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert.

4.3.2.3.3.12 Lebensqualität: Absolute in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – 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 4-66: Operationalisierung von „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetztter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des Fragebogens waren abhängig vom Alter der Patienten bei Baseline, unabhängig davon, ob sich das Alter des Patienten während der Studie änderte. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:</p> <p>Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität^a, Gefühlslage, soziale Einschränkungen^b, Schulaktivitäten^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität für die CFQ-R Kinder-Version dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).</p> <p>^a Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Eltern-Version enthalten. ^b Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Kinder-Version enthalten.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: Körperbild								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	85,06 ± 21,46	58	90,04 ± 17,00	58	4,02 ± 22,48	61	3,77 ± 1,55 [0,67; 6,87] p = 0,0180
Domäne: Essstörungen								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	80,78 ± 19,34	58	88,89 ± 20,92	58	7,95 ± 18,41	61	5,81 ± 1,68 [2,46; 9,17] p = 0,0010
Domäne: Gefühlslage								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	78,62 ± 14,16	58	83,41 ± 12,03	58	5,24 ± 12,86	61	4,11 ± 1,02 [2,08; 6,15] p = 0,0002
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	82,79 ± 17,73	58	87,93 ± 18,09	58	5,46 ± 18,75	61	4,60 ± 1,44 [1,72; 7,48] p = 0,0022
Domäne: soziale Einschränkungen								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	66,39 ± 17,53	58	79,23 ± 13,13	58	12,03 ± 18,49	61	8,84 ± 1,40 [6,05; 11,64] p < 0,0001
Domäne: Therapiebelastung								

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	77,41 ± 21,75	58	81,03 ± 19,08	58	3,45 ± 21,55	61
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.8 in (84)								

Für sämtliche Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R [Kinder-Version] lag eine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten mit TEZ/IVA über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen vor. Die größte Differenz fand sich in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘, in der mit der MMRM-Methode eine Verbesserung von 8,84 Punkten gesehen wurde, danach folgt die Domäne ‚Essstörungen‘, wo eine Verbesserung um 5,81 Punkten zu beobachten war. Die Verbesserung in den anderen Domänen reichte von 3,77 (Körperbild) bis 4,68 (Therapiebelastung). Die absolute Änderung mit dem deskriptiven Ansatz resultierte in fast allen Fällen in ähnlichen Differenzen, bis auf die Domäne ‚soziale Einschränkungen‘, wo eine Änderung von 12,03 Punkten beobachtet wurde.

4.3.2.3.3.13 Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – 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 4-68: Operationalisierung von „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des Fragebogens waren abhängig vom Alter der Patienten bei Baseline, unabhängig davon, ob sich das Alter des Patienten während der Studie änderte. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt:</p> <p>Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität^a, Gefühlslage, soziale Einschränkungen^b, Schulaktivitäten^a, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung^a) und</p> <p>Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme^a).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität der Eltern-Version des CFQ-R dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement) mit Visite und Baseline Score der jeweiligen Domäne des CFQ-R als fixe Effekte und Teilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).</p>
	<p>^a Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Eltern-Version enthalten.</p> <p>^b Diese Domäne ist nur in der CFQ-R-Kinder-Version enthalten.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: Körperbild								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	83,24 ± 20,25	58	89,27 ± 15,43	58	6,32 ± 18,39	61	3,82 ± 1,48 [0,86; 6,77] p = 0,0122
Domäne: Essstörungen								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	76,50 ± 26,59	58	82,18 ± 22,70	58	6,03 ± 18,12	61	4,75 ± 1,46 [1,83; 7,68] p = 0,0019
Domäne: Gefühlslage								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	87,81 ± 10,45	58	88,28 ± 11,74	58	0,86 ± 9,52	61	1,25 ± 0,80 [-0,36; 2,86] p = 0,1267
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	85,25 ± 14,87	58	86,59 ± 14,83	58	0,19 ± 11,86	61	-0,52 ± 1,22 [-2,96; 1,92] p = 0,6740
Domäne: körperliches Wohlbefinden								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	93,99 ± 12,63	58	93,68 ± 12,57	58	0,00 ± 9,14	61	-0,44 ± 0,84 [-2,12; 1,24] p = 0,5988
Domäne: Schulaktivitäten								

TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	84,15 ± 15,12	58	89,22 ± 13,06	58	4,60 ± 12,50	61	1,61 ± 1,10 [-0,60; 3,82] p = 0,1497
Domäne: Therapiebelastung								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	63,66 ± 17,56	58	65,71 ± 20,53	58	1,63 ± 17,10	61	0,97 ± 1,33 [-1,69; 3,63] p = 0,4686
Domäne: Vitalität								
TEZ/IVA 50 mg / 75 mg bzw. 100 mg / 150 mg	61	78,22 ± 12,19	58	76,21 ± 13,40	58	-2,04 ± 11,10	61	-1,56 ± 0,95 [-3,46; 0,35] p = 0,1074
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.2.7 in (84)								

In die Eltern-Version des CFQ-R waren bei zwei der 8 Domänen zur Lebensqualität eine statistisch signifikante Verbesserung festzuhalten. In der Domäne ‚Körperbild‘ erhöhte sich die Punktzahl um 3,82 und in der Domäne ‚Essstörung‘ um 4,75. In drei Domänen lagen im Mittel negative Veränderungen vor (‚subjektive Gesundheitseinschätzung‘, ‚körperliches Wohlbefinden‘, ‚Vitalität‘), die allerdings nicht statistisch signifikant waren.

4.3.2.3.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – 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 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15- 661-113	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Behandlungsphase im Rahmen der Studie über 24 Wochen gemeldet wurde, das nicht zum preferred term (PT) „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählt. Die Ergebnisse werden getrennt dargestellt: einmal mit und einmal ohne den PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Anzahl Patienten mit Ereignis (unter Ausschluss der Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	54 (88,52%)
Anzahl Patienten mit Ereignis (einschließlich Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	56 (91,80%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.3.1 und 1.1.3.13 in (84)	

Für einen Großteil der Patienten (n = 56, 91,80%) wurden unerwünschte Ereignisse berichtet. Lässt man unerwünschte Ereignisse in der PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ außen vor, verringerte sich die Anzahl leicht auf 54 Patienten (88,52%).

4.3.2.3.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 24 Wochen – 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 4-72: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) während der Behandlungsphase im Rahmen der Studie über 24 Wochen gemeldet wurde, das nicht zum PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählt. Die Ergebnisse werden getrennt dargestellt: einmal mit und einmal ohne den PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bis Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Anzahl Patienten mit Ereignis (unter Ausschluss der Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	4 (6,56%)
Anzahl Patienten mit Ereignis (einschließlich Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	6 (9,84%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.3.4 und 1.1.3.13 in (84)	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten auf (9,84%). Betrachtet man nur Ereignisse ohne den PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 4 Patienten auf (6,56%). Diese schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse umfassten Sinusitis, Mundgeruch, Obstipation, Schlechtes Gedeihen, sowie Schnarchen.

4.3.2.3.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen die zum Therapieabbruch führten – 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 4-74: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Behandlungsphase im Rahmen der Studie über 24 Wochen gemeldet wurde, das nicht zum PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählt und das zum Therapieabbruch führte. Die Ergebnisse werden getrennt dargestellt: einmal mit und einmal ohne den PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Anzahl Patienten mit Ereignis (unter Ausschluss der Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	1 (1,64%)
Anzahl Patienten mit Ereignis (einschließlich Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	1 (1,64%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.3.6 und 1.1.3.13 in (84)	

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten nur bei einem Patienten auf (1,64%, Ereignis „Verstopfung“).

4.3.2.3.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen – 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 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 während der Behandlungsphase im Rahmen der Studie über 24 Wochen gemeldet wurde, das nicht zum PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählt. Die Ergebnisse werden getrennt dargestellt: einmal mit und einmal ohne den PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.

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.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Anzahl Patienten mit Ereignis (unter Ausschluss der Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	2 (3,28%)
Anzahl Patienten mit Ereignis (einschließlich Ereignisse des PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“), n (%)	3 (4,92%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.1.3.3 und 1.1.3.13 in (84)	

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten bei ca. 5% der Patienten auf. Lässt man Ereignisse mit dem PT „infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose“ außen vor, waren es ca. 3% aller Patienten.

4.3.2.3.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen – 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 4-78: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie VX15-661-113	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Behandlungsphase im Rahmen der Studie über 24 Wochen gemeldet wurde. Es werden die jeweiligen Ereignisse getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT, beide nach MedDRA, Version 20.0) aufgeführt.</p> <p>Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro SOC und PT werden berichtet für</p> <ul style="list-style-type: none"> - unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden, - unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden, sowie für - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden. <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Safety Set.</p>

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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.

Die Standards der Berichterstattung in nachfolgender Tabelle entsprechen den Anforderungen der Darstellung von einarmigen Studienergebnissen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	TEZ/IVA 50 mg/75 mg bzw. 100 mg/150 mg N= 61
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden	
System Organ Class, n (%)	
Preferred Term, n (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (59,02%)
Husten	21 (34,43%)
Nasenverstopfung	10 (16,39%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (54,10%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	15 (24,59%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (34,43%)
Abdominalschmerz	9 (14,75%)
Untersuchungen	16 (26,23%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (24,49%)
Fieber	13 (21,31%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (14,75%)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (13,11%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (13,11%)
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden	
-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden	
-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: Tab. 1.1.3.9, 1.1.3.11 und 1.1.3.12 in (84)	

Die Interpretation der unerwünschten Ereignisse pro SOC ist durch das Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe erschwert. Generell kann man festhalten, dass für die zugrundeliegende

Patientenpopulation eine relativ niedrige Anzahl von unerwünschten Ereignissen pro SOC zu beobachten war. Am häufigsten traten unerwünschte Ereignisse in der SOC ‚Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums‘ auf (n = 36, 59,02%). Dort sind zwei PTs bei mehr als 10 % unerwünschte Ereignisse aufgetreten, nämlich in den PT „Husten“ und „Nasenverstopfung“. Bei 33 Patienten (54,10%) traten unerwünschte Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf, dort hatten 15 Patienten unerwünschte Ereignisse im PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“.

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

4.3.2.3.3.19 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX15-661-113 analysiert:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%) (< 90% vs. ≥ 90%)
- Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg / < 40 kg vs. ≥ 40 kg)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

Die Subgruppenanalysen wurden nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Gruppenvergleich: $p < 0,05$) vorlag. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen der Studie VX15-661-113 enthalten (84) sowie gesondert in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (75).

4.3.2.3.3.19.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen

Da für diesen Endpunkt keine Ereignisse während der Studiendauer aufgetreten sind, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.3.3.19.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1103
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,7299
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,9775
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,6401
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3381
Quelle: Tab. 1.2.2.1 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.19.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1234
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6273
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,9087
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,6647
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3598
Quelle: Tab. 1.2.2.3 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.3.19.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,0375
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,2897
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,4169
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,9517
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,8159
Quelle: Tab. 1.2.2.22 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg für Effektmodifikation für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Männlich	31	0,27 ± 0,90	29	0,25 ± 0,90	29	0,03 ± 0,23	29	0,03 ± 0,04 [-0,06, 0,11], p = 0,5010
Weiblich	30	0,09 ± 0,98	29	0,11 ± 0,99	29	-0,02 ± 0,15	29	-0,03 ± 0,03 [-0,09, 0,03] p = 0,3026
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.2.23 in (84)								

Der Mittelwert des Körpergewicht z-Scores lag bei den männlichen Patienten zu Baseline über dem der weiblichen Patienten (0,27 vs. 0,09). Die mittlere Änderung zu Woche 24 zeigte bei männlichen Patienten einen leichten, nicht signifikanten ($p = 0,5010$) Anstieg, bei weiblichen Patienten eine leichte, ebenfalls nicht signifikante ($p = 0,3026$) Reduktion.

4.3.2.3.3.19.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1216
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6715
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1490
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,7964
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,8728
Quelle: Tab. 1.2.2.20 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.3.19.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,0216
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,1862
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0340
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,3063
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,8069
Quelle: Tab. 1.2.2.5 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“ und „Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)“ lagen Belege für Effektmodifikation für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Männlich	31	17,86 ± 3,13	29	17,86 ± 2,81	29	0,26 ± 0,73	29	0,26 ± 0,13 [-0,02, 0,53], p = 0,0650
Weiblich	30	16,93 ± 2,05	29	17,09 ± 2,35	29	0,18 ± 0,60	29	0,16 ± 0,12 [-0,08, 0,40], p = 0,1795
Körpergewicht < 30 kg	37	16,20 ± 1,39	37	16,36 ± 1,60	37	0,16 ± 0,66	37	0,16 ± 0,11 [-0,06, 0,38], p = 0,1571
Körpergewicht ≥ 30 kg	24	19,26 ± 3,11	21	19,44 ± 2,87	21	0,32 ± 0,66	21	0,26 ± 0,16 [-0,09, 0,61], p = 0,1304
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.2.6 in (84)								

Der Mittelwert des BMI lag bei den männlichen Patienten zu Baseline über dem der weiblichen Patienten (17,86 vs. 16,93). Die mittlere Änderung zu Woche 24 zeigte bei männlichen Patienten einen etwas deutlicheren, nicht-signifikanten ($p = 0,0650$) Anstieg des BMI als bei weiblichen Patienten ($p = 0,1795$).

Der Anstieg des BMI zu Woche 24 war bei Patienten mit ≥ 30 kg Körpergewicht zu Baseline stärker ausgeprägt als bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg bei Baseline. In keiner dieser beiden Gruppen war der Anstieg signifikant (≥ 30 kg: $p = 0,1304$, < 30 kg: $p = 0,1571$).

4.3.2.3.3.19.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,0155
FEV ₁ % bei Baseline ($< 90\%$ vs. $\geq 90\%$)	0,3924
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0942
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,8403
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,9260
Quelle: Tab. 1.2.2.7 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg für Effektmodifikation für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Männlich	31	0,46 ± 0,97	29	0,43 ± 0,97	29	0,01 ± 0,30	29	0,01 ± 0,05 [-0,10, 0,12], p = 0,8817
Weiblich	30	0,31 ± 0,82	29	0,26 ± 0,91	29	-0,07 ± 0,27	29	-0,08 ± 0,05 [-0,19, 0,03], p = 0,1303

MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tab. 1.2.2.8 in (84)

Der Mittelwert des BMI z-Scores lag bei den männlichen Patienten zu Baseline deutlich über dem der weiblichen Patienten (0,46 vs. 0,31). Die mittlere Änderung zu Woche 24 lag bei männlichen Patienten bei 0,01 (p = 0,8817), während sie bei weiblichen Patienten eine leichte, nicht-signifikante Reduktion anzeigte (p = 0,1303).

4.3.2.3.3.19.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,6954
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6954
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,2665
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,0223
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,7217

Quelle: Tab. 1.2.2.9 in (84)
p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)“ lag ein Beleg für Effektmodifikation für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Körpergewicht < 40 kg	49	104,02 ± 10,51	49	90,92 ± 13,86	45	-14,50 ± 12,69	48	-13,56 ± 1,53 [-16,65, -10,47], p < 0,0001
Körpergewicht ≥ 40 kg	6	100,83 ± 11,56	4	68,88 ± 6,57	4	-28,75 ± 8,61	4	-28,62 ± 1,91 [-36,69, -20,55], p = 0,0041

MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tab. 1.2.2.10 in (84)

Die Schweißchloridkonzentration reduzierte sich in beiden Patientengruppen signifikant zu Woche 24 (< 40 kg: < = 0.0001, ≥ 40 kg: p = 0,0041). Das Ausmaß der mittleren Änderung war bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg starker ausgeprägt als bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg. Bei der Interpretation des Unterschieds muss jedoch die geringe Patientenzahl in der Gruppe ≥ 40 kg mit berücksichtigt werden.

4.3.2.3.3.19.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidity : Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Absolute Veränderung	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,6235
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,5040
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1512
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,3048
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,7207
Responder	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,7136
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,7136
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,9304
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,6882
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0846
Absolute Veränderung: p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt Responder: p-Werte basierend auf Chi Quadrat Test Quelle: Tab. 1.2.2.15 und 1.2.2.17 in (84)	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.3.19.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,8291
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6285
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,2859
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,0178
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,6203
Quelle: Tab. 1.2.2.15 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Für den Endpunkt absolute Veränderung in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] lag bezüglich des Subgruppenfaktors „Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)“ ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Absolute Veränderung in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: gastrointestinale Symptome								
Körpergewicht < 40 kg	55	72,73 ± 28,75	53	83,65 ± 22,29	53	11,32 ± 31,99	55	10,04 ± 2,13 [5,78, 14,31], p < 0,0001
Körpergewicht ≥ 40 kg	6	61,11 ± 44,31	5	73,33 ± 27,89	5	20,00 ± 29,81	6	-4,52 ± 11,57 [-36,69, 27,65], p = 0,7160
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.2.16 in (84)								

Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg zeigten im Mittel sowohl bei Baseline als auch bei Woche 24 eine höhere Lebensqualität bezogen auf mittels CFQ-R erhobene gastrointestinale Symptome als Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg. Der mittlere Anstieg zu Woche 24 war zwar bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg stärker ausgeprägt, bedingt durch die unterschiedlich hohen Patientenzahlen war dieser Anstieg allerdings lediglich in der Gruppe der Patienten < 40 kg signifikant (< 40 kg: p = 0,0015, ≥ 40 kg: p = 0,7160).

4.3.2.3.3.19.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidity: Absolute Veränderung in den Domänen „Atmungssystem“, „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für „Morbidity: Absolute Veränderung in den Domänen ‚Atmungssystem‘, ‚Gewichtsprobleme‘ und ‚gastrointestinale Symptome‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Domäne: Atmungssystem	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,8196
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,1069
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,2200
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,9004
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,2542
Domäne: gastrointestinale Symptome	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,2918
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,3720
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,6245
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,0924
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,9714
Domäne: Gewichtsprobleme	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,9615
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,0761
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1344
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,2777
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,5557
Quelle: Tab. 1.2.2.13 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.3.19.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Domäne: Körperbild	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,3368
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,5805
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,8350
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,3498
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,2797
Domäne: Essstörungen	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,9866
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,5306
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,9332
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,8766
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,9866
Domäne: Gefühlslage	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,7248
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,2566
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,3437
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,1058
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3332
Domäne: körperliches Wohlbefinden	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1177
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,0665
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,5823
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,8294
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,1983
Domäne: soziale Einschränkungen	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,3808
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,0006
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,2267
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,5091
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,1975
Domäne: Therapiebelastung	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,5490

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,1082
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0904
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,5169
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3780
Quelle: Tab. 1.2.2.15 in (84) p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Für den Endpunkt absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version] lag in der Domäne soziale Einschränkungen bezüglich des Subgruppenfaktors „FEV₁% bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)“ ein Beleg für Effektmofifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Kinder-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: soziale Einschränkungen								
FEV ₁ % < 90%	30	64,60 ± 18,79	29	76,85 ± 13,51	29	11,00 ± 20,09	30	4,77 ± 1,81 [1,06, 8,48], p = 0,0136
FEV ₁ % ≥ 90%	31	68,13 ± 16,34	29	81,61 ± 12,52	29	13,05 ± 17,03	31	13,43 ± 1,82 [9,70, 17,17], p < 0,0001
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.2.16 in (84)								

Die Lebensqualität bezogen auf soziale Einschränkungen war zu beiden Zeitpunkten in der Gruppe der Patienten mit FEV₁% ≥ 90% etwas höher als bei Patienten mit einem FEV₁% < 90%. Die Veränderung zu Woche 24 war in dieser Gruppe ebenfalls etwas ausgeprägter, wobei der Anstieg in beiden Patientengruppen signifikant war (< 90%: p = 0,0136, ≥ 90%: p < 0,0001).

4.3.2.3.3.19.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Domäne: Körperbild	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1151
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6214
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0534
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,7871
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3171
Domäne: Essstörungen	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,8326
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,9344
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,6448
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,5161
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,6389
Domäne: Gefühlslage	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,4031
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,5580
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,2133
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,9932
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0201
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,3505
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,9713
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0397
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,9835
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0823
Domäne: körperliches Wohlbefinden	

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,6498
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,8964
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1004
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,4980
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,4554
Domäne: Schulaktivitäten	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,2301
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,2785
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1250
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,4972
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0700
Domäne: Therapiebelastung	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1785
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,8795
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,7579
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,5361
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,3523
Domäne: Vitalität	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,9376
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,8218
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1329
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,8580
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0023
Quelle: Tab. 1.2.2.13 in (84)	
p-Werte basierend auf MMRM mit Ausgangswert, Visite und Subgruppenvariable als feste Effekte sowie einem zufälligen Patienteneffekt	

Für den Endpunkt absolute Veränderung aller Domänen des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version] lag in der Domäne „Gefühlslage“ und in der Domäne „Vitalität“ jeweils ein Beleg für Effektmodifikation bezüglich des Subgruppenfaktors „*Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline“ vor. Außerdem war in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ bezüglich des Subgruppenfaktors „Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)“ ebenfalls ein Beleg für Effektmodifikation zu beobachten. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline über 24 Wochen [Eltern-Version]“ – weitere Untersuchungen [Full Analysis Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B)	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung über 24 Wochen (deskriptiv)		Absolute Änderung über 24 Wochen (MMRM)	
	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	MW ± SD [%]	N	LS MW ± SE 95%-KI, [%] p-Wert
Domäne: Gefühlslage								
Pseudomonas aeruginosa: ja	15	87,11 ± 8,90	14	92,38 ± 6,33	14	5,71 ± 10,74	15	3,41 ± 1,62 [-0,11, 6,94], p = 0,0563
Pseudomonas aeruginosa: nein	46	88,04 ± 10,99	44	86,97 ± 12,78	44	-0,68 ± 8,67	46	0,38 ± 0,89 [-1,41, 2,17], p = 0,6679
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung								
Körpergewicht < 30 kg	37	85,89 ± 14,02	37	84,08 ± 16,26	37	-1,80 ± 12,70	37	-2,09 ± 1,61 [-5,37, 1,19], p = 0,2036
Körpergewicht ≥ 30 kg	24	84,26 ± 16,36	21	91,01 ± 10,90	21	3,70 ± 9,51	24	2,06 ± 1,74 [-1,55, 5,67], p = 0,2492
Domäne: Vitalität								
Pseudomonas aeruginosa: ja	15	74,67 ± 12,90	14	80,00 ± 12,54	14	5,24 ± 11,15	15	3,09 ± 1,83 [-0,85, 7,03], p = 0,1142
Pseudomonas aeruginosa: nein	46	79,38 ± 11,87	44	75,00 ± 13,57	44	-4,36 ± 10,16	46	-3,13 ± 1,06 [-5,27, -1,00], p = 0,0050
MMRM: Ausgangswert und Visite als feste Effekte sowie zufälliger Patienteneffekt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.2.14 in (84)								

Die Lebensqualität bezogen auf die im CFQ-R erhobene Domäne Gefühlslage war zu Baseline im Mittel vergleichbar zwischen Patienten mit und ohne Pseudomonas aeruginosa. Zu Woche 24 zeigte sich bei Patienten mit Pseudomonas aeruginosa eine leichte, nicht-signifikante Steigerung (p = 0,0563), während sich bei Patienten ohne Pseudomonas aeruginosa die Werte im Mittel kaum veränderten (p = 0,6679).

Zu Baseline gab es in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung keine deutlichen Unterschiede zwischen Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg und Patienten ≥ 30 kg. Während bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg dieser Wert im Mittel nicht-

signifikant etwas stieg ($p = 0,2492$), zeigte sich bei Patienten < 30 kg eine leichte, nicht-signifikante Reduktion ($p = 0,2036$).

Die Mittelwerte in der Domäne Vitalität zeigten zu Baseline bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* eine etwas niedrigere Lebensqualität als bei Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*. Während im Laufe der Studie die Werte in der Gruppe der Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* im Mittel nicht-signifikant anstiegen ($p = 0,1142$), wurde bei Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa* eine signifikante Reduktion ($p = 0,0050$) beobachtet.

4.3.2.3.3.19.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,0217
FEV ₁ % bei Baseline ($< 90\%$ vs. $\geq 90\%$)	0,6135
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,0521
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,0181
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,4036
Quelle: Tab. 1.2.3.1 in (84) p-Werte basierend auf Chi Quadrat Test	

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen lag bezüglich der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“ und „Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)“ jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B) Subgruppe	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Männlich	31	26 (83,87%)
Weiblich	30	30 (100,00%)
Körpergewicht < 40 kg	55	52 (94,55%)
Körpergewicht ≥ 40 kg	6	4 (66,67%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.3.2 in (84)		

Während bei allen weiblichen Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden, betrug der Anteil bei männlichen Patienten 83,87%. Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg traten bei 94,55% unerwünschte Ereignisse auf, wohingegen lediglich für 4 von 6 Patienten (66,67%) mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg unerwünschte Ereignisse berichtet wurden.

4.3.2.3.3.19.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	NA
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	NA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.3.7 in (84)	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

**4.3.2.3.3.19.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit:
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen die
zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen die zum Therapieabbruch führten“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	NA
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	NA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.3.11 in (84)	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

**4.3.2.3.3.19.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit:
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4
über 24 Wochen – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	NA
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	NA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.3.5 in (84)	

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da keine Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.2.3.3.19.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: p-Werte der Interaktionstests für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Werte der Studie VX15-661-113 (Teil B)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,5000
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,1590
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,9304
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,6363
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,2627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,1545
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,6921
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,6049
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,8320
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,2070
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,7171
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	0,7171
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,6841
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,3978
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,0164
Untersuchungen	
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	NA
FEV ₁ % bei Baseline (< 90% vs. ≥ 90%)	NA
Körpergewicht bei Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)	0,1715
Körpergewicht bei Baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)	0,5749
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Baseline (ja / nein)	0,1910
p-Werte basierend auf Chi Quadrat Test	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: Tab. 1.2.3.1 in (84)	

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen lag bezüglich des Subgruppenfaktors „*Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline“ für die System Organ Class Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein Beleg für

Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – weitere Untersuchungen [Safety Set]

Studie: VX15-661-113 (Teil B) Subgruppe	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Pseudomonas aeruginosa: ja	15	9 (60,00%)
Pseudomonas aeruginosa: nein	46	12 (26,09%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tab. 1.2.3.2 in (84)		

Bei 60% der Patienten mit Pseudomonas aeruginosa wurde ein unerwünschtes Ereignis aus der System Organ Class Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts beobachtet. In der Gruppe der Patienten ohne Pseudomonas aeruginosa traten diese Ereignisse bei lediglich 26,09% auf.

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 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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])
VX15-661-113	ja	ja	nein	ja (25)	ja (80-82)	ja (83)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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 Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer einarmigen Studie (VX15-661-113) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor (plus Tezacaftor/Ivacaftor) herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (7-12).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Studie VX15-661-113.

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 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie VX15-661-113

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Anzahl Todesfälle bis Woche 24	Anteil	0,00%	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,87 ± 0,80 [-0,73; 2,48], p = 0,2802	Zusatznutzen nicht belegt
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	1,44 ± 0,95 [-0,47; 3,34], p = 0,1362	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,00 ± 0,03 [-0,05; 0,05], p = 0,8916	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,01 ± 0,02 [-0,04; 0,05], p = 0,7820	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	0,19 ± 0,09 [0,02; 0,37], p = 0,0326	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores zu Woche 24	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-0,04 ± 0,04 [-0,11; 0,04], p = 0,3275	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	-14,67 ± 1,50 [-17,68; -11,66], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Absolute Veränderung in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	3,28 ± 1,14 [1,00; 5,56], p = 0,0056	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Anzahl Responder in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder-Version)	Anteil	40,98%	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Nicht-respiratorische Domäne: gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)		8,62 ± 2,20 [4,22; 13,02], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Atmungssystem (Eltern-Version)		0,50 ± 1,12 [-1,74; 2,73], p = 0,6576	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)		2,03 ± 1,28 [-0,54; 4,60], p = 0,1197	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Gewichtsprobleme (Eltern-Version)		3,37 ± 2,41 [-1,45; 8,19], p = 0,1668	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität			
Absolute Veränderung in den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Domäne: Körperbild		3,77 ± 1,55 [0,67; 6,87], p = 0,0180	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen		5,81 ± 1,68 [2,46; 9,17], p = 0,0010	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage		4,11 ± 1,02 [2,08; 6,15], p = 0,0002	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: körperliches Wohlbefinden		4,60 ± 1,44 [1,72; 7,48], p = 0,0022	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: soziale Einschränkungen		8,84 ± 1,40 [6,05; 11,64], p < 0,0001	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Therapiebelastung		4,68 ± 1,58 [1,52; 7,84], p = 0,0043	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Absolute Veränderung aller Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version)		LS Mittelwert ± SE 95%-KI, p-Wert	
Domäne: Körperbild		3,82 ± 1,48 [0,86; 6,77], p = 0,0122	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Essstörungen		4,75 ± 1,46 [1,83; 7,68], p = 0,0019	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Domäne: Gefühlslage		1,25 ± 0,80 [-0,36; 2,86], p = 0,1267	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt		Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung		-0,52 ± 1,22 [-2,96; 1,92], p = 0,6740	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: körperliches Wohlbefinden		-0,44 ± 0,84 [-2,12; 1,24], p = 0,5988	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Schulaktivitäten		1,61 ± 1,10 [-0,60; 3,82], p = 0,1497	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Therapiebelastung		0,97 ± 1,33 [-1,69; 3,63], p = 0,4686	Zusatznutzen nicht belegt
Domäne: Vitalität		-1,56 ± 0,95 [-3,46; 0,35], p = 0,1074	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	88,52%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	Anteil	6,56%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	Anteil	1,64%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 über 24 Wochen	Anteil	3,28%	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen			
<i>System Organ Class</i>		Anteil	
<i>Preferred Term</i>			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		59,02%	Zusatznutzen nicht belegt
Husten		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Nasenverstopfung		16,39%	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		54,10 %	Zusatznutzen nicht belegt
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF		24,59%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		34,43%	Zusatznutzen nicht belegt
Abdominalschmerz		14,75%	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Untersuchungen	26,23%	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24,49%	Zusatznutzen nicht belegt
Fieber	21,31%	Zusatznutzen nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14,75%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	13,11%	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13,11%	Zusatznutzen nicht belegt

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 4-107 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4).

Morbidität

Die modellbasierte mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion FEV₁% über 24 Wochen betrug in der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie VX15-661-113 unter TEZ/IVA 0,87 Prozentpunkte und war statistisch nicht signifikant. Es war demnach keine offensichtliche Abnahme der Lungenfunktion zu beobachten, sondern im Gegenteil eher eine positive Tendenz zu verzeichnen. Gleichzeitig weist auch das Ergebnis der relativen Veränderung des FEV₁% (Veränderung von 1,44) in der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Lungenfunktion über die Behandlungszeitraum insgesamt stabil war, mit Tendenz zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Verbesserung. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4) bedeutet das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

In der in dieser Nutzenbewertung ergänzend hinzugezogenen Studie VX16-661-115 des pharmazeutischen Unternehmers kann unter TEZ/IVA bereits nach acht Wochen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion um 3,2 Prozentpunkte beobachtet werden (13). Ein weiterer, wichtiger Parameter in der Diagnostik und Therapie der CF bei Kinder ist der Lung Clearance Index (LCI). Der LCI hat bei früher Lungenerkrankung bei CF eine wesentlich

höhere Sensitivität als die Spirometrie und korreliert auch gut mit den bereits vorliegenden strukturellen Lungenschäden in diesem jungen Alter (14-16). Mit dem LCI kann bereits auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen.

In der Studie VX15-661-113 wird dieser Endpunkt aufgrund einer unzureichenden Anzahl auswertbarer LCI-Werte nicht dargestellt. Daten der Studie VX16-661-115 zeigen jedoch bei Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung dieses Parameters um 0,56 (13).

Das Körpergewicht bzw. der BMI wurde vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits zu früheren Zeitpunkten als patientenrelevant erachtet (10, 17, 18). Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, somit sollte das Ziel daher eine Stabilität oder Verbesserung sein. In der Studie ergab sich unter TEZ/IVA eine absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um $0,19 \text{ kg/m}^2$, die statistisch signifikant war ($p = 0,0326$). Gleichzeitig zeigte sich beim z-Score des BMI bei den Patienten keine statistisch signifikante Veränderung, was auf eine stabile Gewichts-Entwicklung hinweist. Es ist anzumerken, dass ca. ein Drittel der Patienten vor Studienbeginn bereits LUM/IVA verabreicht bekommen haben und die Patienten bei Baseline bereits eine gute Ernährungssituation vorwiesen – vergleichbar mit Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung. Im Verlauf der Studie zeigten sich anhaltende positive Effekte. Zudem ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von $0,19 \text{ kg/m}^2$ bei diesen jungen Patienten positive Implikationen für den weiteren Verlauf haben könnte (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Für den Endpunkt absolute Veränderungen des Körpergewicht z-Scores ist in der vorliegenden Studie festzuhalten, dass das Gewicht über die komplette Behandlungsdauer stabil gehalten wurde. Die Daten zum Körpergröße z-Score deuten darauf hin, dass die Körpergröße krankheitstypisch in dieser Altersgruppe unter der der Allgemeinbevölkerung lag. Der über die Studiendauer praktisch unveränderte Körpergröße z-Score weist darauf hin, dass unter Therapie mit TEZ/IVA ein stabiles Wachstum der Patienten über die Studiendauer vorlag.

Die Schweißchloridkonzentration wird zur confirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR Kanalproteins ab. Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterung für Ivacaftor bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchloridkonzentration bestätigt, indem dieser auch für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wurde. In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor in dieser Patientenpopulation gesehen (19-21). Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchloridkonzentration durch TEZ/IVA bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren herangezogen werden und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Die Schweißchloridkonzentration fiel in der Studie VX15-661-113 nach 24-wöchiger Behandlung mit TEZ/IVA im Mittel um $14,67 \text{ mmol/l}$, was statistisch signifikant war ($p < 0,0001$). Dieser Abfall zeigt, dass TEZ/IVA bei diesen Kindern in den gewählten,

körpergewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR Kanalprotein hatte, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch TEZ/IVA spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchloridkonzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistete. Auch in der Studie VX16-661-115 mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv in der gleichen Altersgruppe konnte ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration beobachtet werden. Die Konzentration fiel dort nach acht Wochen Behandlung mit TEZ/IVA um 12,9 mmol/l (13).

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergab sich im Modell eine mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA um 3,28 Punkte für die Selbsteinschätzung der Patienten mithilfe der Kinder-Version. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und deckt sich mit Ergebnissen aus der Studie VX16-661-115, in der eine ähnliche Verbesserung bereits nach acht Wochen beobachtet werden konnte. In der Responderanalyse der vorliegenden Studie erreichten ca. 40% der Patienten eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten (= validierte MCID) in der Domäne „Atmungssystem“. In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ war ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung zu verzeichnen. In den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ sowie „Gewichtsprobleme“ waren durchwegs positive Veränderung zu beobachten, obgleich diese statistisch nicht signifikant waren.

Zusammenfassend ist für die Ergebnisse zur Morbidität festzuhalten, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, der vor allem in den Verbesserungen der Domänen „Atmungssystem“ sowie „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Kinder-Version), dem Rückgang der Schweißchloridkonzentration sowie der absoluten Verbesserung des BMI bei einer gleichzeitig stabilen positiven Entwicklung aller z-Scores (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) begründet liegt. Zudem ist auch bei der Lungenfunktion eine positive Tendenz zu verzeichnen, die allerdings keine statistische Signifikanz erreicht.

Lebensqualität

Bei den Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R („Körperbild“, „Essstörungen“, „Gefühlslage“, „körperliches Wohlbefinden“, „soziale Einschränkungen“, „Therapiebelastung“) waren durchwegs positive Änderungen unter TEZ/IVA zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen in sämtlichen Domänen zur Lebensqualität der Kinder-Version des CFQ-R statistisch signifikant.

In der Eltern-Version des CFQ-R war bei fünf der acht Domänen der Lebensqualität ebenfalls eine positive Veränderung zu verzeichnen, jedoch waren lediglich zwei statistisch signifikant und keine davon erreichte einen klinisch bedeutsamen Unterschied. Beim Vergleich der beiden Fragebogenversionen (Kinder-Version sowie Eltern-Version) bleibt festzuhalten, dass die Kinder eine durchwegs positive Selbsteinschätzung abgaben, die sich nicht notwendigerweise in den Angaben der Eltern widerspiegelte. Besonders auffällig ist, dass die Einschätzung der Eltern in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ über die Zeit praktisch unverändert blieb, während die Kinder hier eine Verbesserung angaben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Lebensqualität ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festzustellen, der vor allem in den durchwegs positiven Beurteilungen der jungen Patienten in sämtlichen Domänen der Lebensqualität Ausdruck findet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Verglichen mit LUM/IVA treten unter TEZ/IVA unerwünschte respiratorische Ereignisse (z.B. Dyspnoe, Brustenge und anormale Atmung) allerdings deutlich seltener auf. Diese sind z.B. bei Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung häufig zu beobachten und gehen auch mit Therapieabbrüchen einher (22). Ein Blick auf Studien mit älteren Patienten unterstreicht dies: so konnte in einer klinischen Studie bei Patienten ab 12 Jahren, die aufgrund von unerwünschten respiratorischen Ereignissen die Behandlung mit LUM/IVA abgebrochen haben, die Sicherheit von TEZ/IVA gezeigt werden (23). Auch bei jüngeren Patienten ab 6 Jahren treten solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter einer Therapie mit LUM/IVA auf, jedoch seltener. Während der klinischen Phase 3 Studie (VX14-809-109) zur Zulassung von LUM/IVA bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse bei mit LUM/IVA behandelten Patienten 18% im Vergleich zu 13 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten (24). Im Rahmen der Studie VX15-661-113 betrug die Inzidenz der unerwünschten respiratorischen Ereignisse unter TEZ/IVA dahingegen nur 2,9 % über die F508del-homozygoten wie auch -heterozygoten Patienten hinweg. Keines der respiratorischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Studienabbruch (25).

Auch in der Roll-Over-Studie VX17-661-116, in der Patienten der Studie VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115 eingeschlossen wurden und für die aufgrund einer CHMP Anfrage eine Zwischenauswertung der Daten zur Sicherheit vorliegen, bestätigt sich, dass nach medianer Studiendauer von 68 Wochen keine neuen Sicherheitsbedenken beobachtet werden (26). Die Ergebnisse zur Sicherheit waren im Einklang mit den Ergebnissen der Studien VX15-661-113 (Teil B) sowie VX16-661-115.

Ergänzend seien an dieser Stelle die Ergebnisse der Leberfunktionstests erwähnt, die im Rahmen der Studie zur Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt wurden. Es fand sich kein klinisch relevanter Trend in den durchgeführten Leberfunktionstests im Rahmen der VX15-661-113 Studie die gute hepatische Verträglichkeit wurde ebenfalls in der Studie VX16-661-115 bestätigt.

Die Daten zur Sicherheit lassen den Rückschluss zu, dass in der vorliegenden Studie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegeben ist. Das Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsprofil von TEZ/IVA ist zwar vergleichbar mit LUM/IVA, jedoch gerade bei den besonders relevanten respiratorischen Ereignissen konnten deutlich weniger Ereignisse beobachtet werden als unter LUM/IVA, die zudem allesamt als nicht schwerwiegend eingestuft wurden.

Zusammenfassende Diskussion zum Zusatznutzen der Indikationserweiterung von TEZ/IVA für Kinder von 6 bis 11 Jahren, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation des CFTR-Gens sind:

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist bekannt. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Im Vergleich mit LUM/IVA weist TEZ/IVA dabei ein besseres Sicherheitsprofil, insbesondere in Bezug auf unerwünschte respiratorische Ereignisse sowie geringere Arzneimittelwechselwirkungen auf.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sieht der G-BA speziell eine Verlangsamung der Krankheitsprogression als bedeutendes Therapieziel an. Auch empfehlen klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren einen frühzeitigen Beginn der kausalen Therapie, um irreversible Schäden der genetischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (27-30). Dies deckt sich auch mit der Zielstellung des 2016 vom G-BA eingeführten Neugeborenen-Screenings zur Diagnose und Therapie der CF.

Die Daten der Studie VX15-661-113, ergänzt durch Daten der Studien VX16-661-115 und VX17-661-116 zeigen, dass Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren positive, patientenrelevante Effekte hat. Somit liegen valide Argumente für einen Zusatznutzen gegenüber LUM/IVA für Patienten von 6 bis 11 Jahren vor.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb eine Behandlung mit TEZ/IVA als eine neue kausal wirksame Therapieoption bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Bereits bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab einem Alter von 6 Jahren) stellen Pankreasdysfunktion (31) und damit verbundener schlechter Ernährungsstatus (32-34) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF dar. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20 % der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (35). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90 % der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (36) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 sind reduziert (37, 38) sowie die Marker für Pankreasstress wie IRT (39, 40) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (41, 42) und Lebererkrankung (43) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (44).

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (45, 46). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (32, 47). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion (FEV_1) korreliert (48), profitieren Kinder, die einen höheren Gewichts zugewinn aufweisen daher auch bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (49, 50) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung für TEZ/IVA für Kinder ab sechs Jahren besondere Bedeutung als weitere Therapieoption zu, die mit einem guten Wirksamkeits-, sowie Verträglichkeits- und Arzneimittelwechselwirkungsprofil die für die Prognose wichtige Adhärenz positiv beeinflusst.

Bei Kindern mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren ein weiterer Parameter, der LCI, als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel gezeigt. Speziell in der CF kann mit dem LCI auch in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden, ob bzw. in wieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Daten zu TEZ/IVA belegen eine deutliche Verbesserung dieses Parameters in einer vergleichbaren Patientenpopulation (13).

Ein weiterer Vorteil zugunsten TEZ/IVA gegenüber LUM/IVA ist in den Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Die Therapie mit LUM/IVA führt durch die Induktion von CYP3A4 durch Lumacaftor zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten. Eine gemeinsame Anwendung dieser Medikamente mit LUM/IVA wird entweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Antiphlogistika (Ibuprofen), bestimmte Antibiotika und Antimykotika) (51). Im Gegensatz zu Lumacaftor, führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der symptomatischen BSC meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile. Insbesondere gilt dies für CF-Patienten im Kindesalter. Aufgrund der geringeren Auswahl an in ihrer Altersgruppe zugelassenen Medikamenten ist eine kausal wirksame Therapieoption mit geringem Arzneimittelwechselwirkungspotenzial von großer Relevanz.

In Anbetracht der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Studie VX15-661-113 (ergänzt um Daten der Studien VX15-661-115 und VX15-661-116), in Verbindung mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer schweren und progredienten Erkrankung betroffenen Kinder von 6-11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet, ist Vertex der Auffassung, dass in der Zusammenschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableitbar ist.

Diese Einschätzung wird gestützt durch:

- a. die dargestellten positiven patientenrelevanten Behandlungseffekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der Studie VX15-661-113), sowie
- b. den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei dem früheren Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung ab dem 6. Lebensjahr.

Die Evidenzlage zu TEZ/IVA hinsichtlich der hier relevanten Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hat das CHMP - vor dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von TEZ/IVA bei Patienten ab 12 Jahren - zu einer positiven Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von TEZ/IVA für Kinder bewogen. Im CHMP Assessment Report wird zum Ausdruck gebracht, dass die gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bedeuten, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von TEZ/IVA auf die Patientenpopulation von 6 bis 11 Jahren auf Basis der Daten bei älteren Patienten durchführbar ist (26).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Für das vorliegende Modul 4A werden nur diejenigen Patienten in Betracht gezogen, die homozygot bzgl. der F508del Mutation sind (heterozygote Träger sind Bestandteil des Moduls 4B). Die Kinder sind nahezu alle kaukasischer Abstammung. Die beobachteten erhobenen Charakteristika geben keine Hinweise darauf, dass Gründe gegen eine sehr gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext trotz der ausschließlichen Rekrutierung in Nordamerika vorliegen.

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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war dem pharmazeutischen Unternehmer keine sich für die Nutzenbewertung qualifizierende (Studiendauer 24 Wochen; Vergleich mit ZVT) randomisierte kontrollierte Studie (RCT) bekannt. Auch durch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche wurde keine RCT identifiziert. Es werden daher ausschließlich die Ergebnisse der einarmigen Studie VX15-661-113 dargestellt.

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.

Es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, die in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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 (FEV₁) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (85). 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 (USA), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (86) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 4-4).

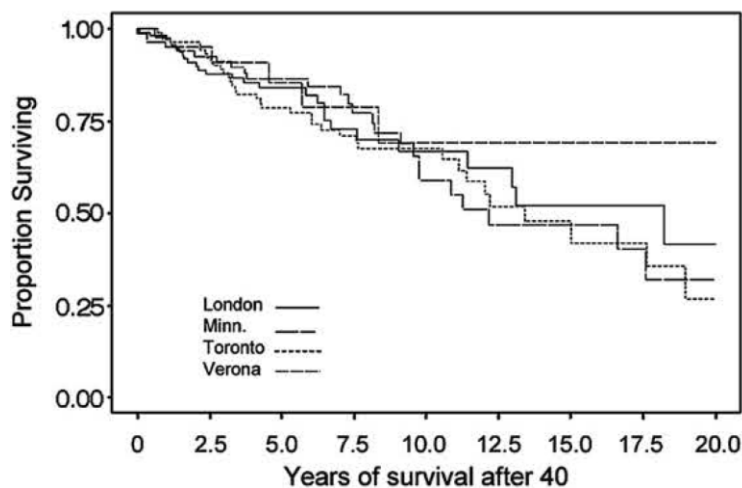


Abbildung 4-4: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75 % und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an hF508del-Patienten schwankte zwischen 47 % (London), 45 % (Minneapolis), 26 % (Toronto) und 9 % (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Tezacaftor/Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6 % pro Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich (87). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster**

Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert (52). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (88). Ebenso wird FEV₁ 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 (89). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV₁ im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV₁%) (52).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV₁% 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 (90). Abbildung 4-5 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%.

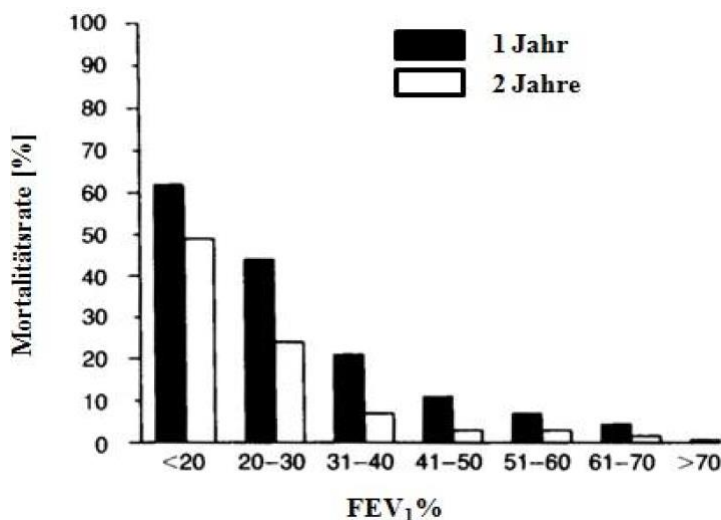


Abbildung 4-5: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV₁% < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (90). Eine weitere Untersuchung (91) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,8.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter

medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (92).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) (90) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter etwa das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (93). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere Untersuchungen (94, 95) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (52). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex im Jahr 2012 an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (56).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis London: European Medicines Agency; 2017. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1828-public-summary-opinion-orphan-designation-1-22-difluoro-2h-13-benzodioxol-5-yl-n-1-2r-23_en.pdf.
2. 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 London: European Medicines Agency; 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/08/556-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-24-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl-14-dihydro_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro. 2019.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-086. 9. August 2017. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-009 - Tezacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose. 2020.
6. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio®. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf.
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 Ivacaftor: Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating Mutationen. 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf.
8. 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 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf.
9. 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 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor 2016. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf.
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 – 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. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf.

13. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report VX16-661-115, Version 1.0 15.05.2019. 2019.
14. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-8.
15. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004;59(12):1068-73.
16. Stahl M, Joachim C, Wielpütz MO and Mall MA. Comparison of lung clearance index determined by washout of N₂ and SF₆ in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):399-406.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor: Patienten von 2-5 Jahren. 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf.
19. European Medicines Agency. Assessment report Kalydeco 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
20. European Medicines Agency. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
21. European Medicines Agency. Kalydeco® (ivacaftor). An overview of Kalydeco and why is it authorised in the EU. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en-0.pdf.
22. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-31.
23. Carsten Schwarz SS, Ralph Epaud, Ross Klingsberg, Rainald Fischer, Steven M. Rowe, Paul Audhya, Lisi Wang, Xiaojun You, Thomas J. Ferro, Bote G. Bruinsma, Hrsg. Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients Who Previously Discontinued Lumacaftor/Ivacaftor Due to Respiratory Adverse Events: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3b Study; Poster, präsentiert auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung (DMT) in Würzburg, 22-24 November 2018/2018.
24. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-67.

25. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report VX15-661-113, Version 1.0 14.12.2018. 2018.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Kalydeco. 2020 17.09.2020. Report No.: EMEA/H/C/002494/X/0083/G.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481) (2019-09-01-D-431) 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-431/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-431.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500) (2019-12-15-D-500) 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (2018-02-01-D-339) 2018. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (2019-02-15-D-432) 2019. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf.
31. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS and Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(4):808-12.e1.
32. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107(1):1-13.
33. Lai HJ and Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr. 2008;88(1):161-6.
34. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. Am J Clin Nutr. 1991;54(3):578-85.
35. Carlyle BE, Borowitz DS and Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012;47(4):772-81.
36. O'Sullivan BP and Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.
37. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiou JA, Borowitz D and Wilschanski M. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. J Cyst Fibros. 2015;14(2):169-77.
38. Daftary A, Acton J, Heubi J and Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006;5(2):71-6.

39. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res.* 1986;20(3):209-13.
40. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F118-22.
41. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
42. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8.e1.
43. Leeuwen L, Fitzgerald DA and Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
44. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S and Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-57.
45. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C and Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005;116(6):1442-50.
46. Yen EH, Quinton H and Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5.e1.
47. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(7):648-55.
48. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S and Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000;137(3):374-80.
49. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
50. Ratjen F and Tullis E. Cystic Fibrosis, S. 593–604: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.) *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*, Philadelphia: Mosby; 2008.
51. European Medicines Agency. EPAR Orkambi®. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf.
52. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis 2009. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
53. Wong SSL, Wilczynski NL and 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.

54. Hausner E, Metzendorf MI, Richter B, Lotz F and Waffenschmidt S. Study filters for non-randomized studies of interventions consistently lacked sensitivity upon external validation. *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):171.
55. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5.
56. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
57. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
58. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1324.
59. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
60. Sheppard MN and Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
61. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
62. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1998;4(6):326-31.
63. Goss CH and Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):378-86.
64. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:26.
65. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF and Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2013;19(1):1-6.
66. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-32.
67. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiotherapy theory and practice*. 2011;27(8):548-56.
68. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U and Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009;7(1):97.
69. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J and Montgomery AB. 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.
70. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC and Watrous M. 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.

71. Quittner AL, Modi A and Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):220-32.
72. Modi AC and Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric psychology.* 2003;28(8):535-45.
73. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD and Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology.* 2009;44(8):784-92.
74. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA and Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132(1):231-7.
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0. 2020.
76. Gartlehner G and Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008;24(2):170-7.
77. Sutton A, Ades AE, Cooper N and Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(9):753-67.
78. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ and Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ.* 2009;338:b1147.
79. Salanti G, Marinho V and Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(8):857-64.
80. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF): ClinicalTrials.gov; 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02953314>.
81. clinicaltrialsregister.eu. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation: European Medicines Agency, ; 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001164-38/3rd>.
82. World Health Organization. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis 2020. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953314>.
83. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(5):708-13.
84. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen der VX15-661-113, homozygote Patienten. 2020.
85. Davis PB, Byard PJ and Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
86. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, 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.
87. Sens B and Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013. [Abgerufen am: 20.10.2020]. Abrufbar unter:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf

88. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
89. Mangiapane S and Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland Fachgebiet Management im Gesundheitswesen Berlin: Technische Universität Berlin. 2009.
90. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ and Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
91. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
92. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL and Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848-54.
93. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR and Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
94. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
95. Schluchter MD, Konstan MW and 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	PubMed	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor[tw]	755
2	VX-770[tw] OR "VX 770"[tw] OR VX770[tw] OR kalydeco[tw]	177
3	873054-44-5[EC/RN Number]	0
4	#1 OR #2 OR #3	791
5	tezacaftor[tw]	104
6	VX-661[tw] OR VX661[tw] OR "VX 661"[tw]	24
7	1152311-62-0[EC/RN Number]	0
8	#5 OR #6 OR #7	117
9	#4 AND #8	108
10	symkevi[tw] OR symdeko[tw]	5
11	#9 OR #10	108
12	"randomized controlled trial"[Publication Type]	515.754
13	randomized[Title/Abstract]	536.038
14	placebo[Title/Abstract]	217.254
15	#12 OR #13 OR #14	855.514
16	#11 AND #15	16

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(symkevi OR symdeko)	5

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

2	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661)	106
3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)	424
4	#2 AND #3	106
5	#4 OR #1	107

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Juni 2019 bis Oktober 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(symkevi OR symdeko)	5
2	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661)	106
3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)	424
4	#2 AND #3	106
5	#4 OR #1 with Cochrane Library publication date Between Jun 2019 and Oct 2020	42

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor	2.829
2	ivacaftor/exp	2.320
3	VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR kalydeco	900
4	873054-44-5:rn	1.836
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2.866
6	tezacaftor	451
7	tezacaftor/exp	271
8	VX-661 OR VX661 OR "VX 661"	160

9	1152311-62-0:rn	207
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	471
11	#5 AND #10	446
12	'ivacaftor plus tezacaftor'/exp	188
13	symkevi OR symdeko	48
14	#11 OR #12 OR #13	448
15	random*:ab,ti	1.573.092
16	placebo*:de,ab,ti	465.577
17	(double NEXT/1 blind*):ab,ti	214.021
18	#15 OR #16 OR #17	1.837.328
19	#14 AND #18	103

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor[tw]	755
2	VX-770[tw] OR "VX 770"[tw] OR VX770[tw] OR kalydeco[tw]	177
3	873054-44-5[EC/RN Number]	0
4	#1 OR #2 OR #3	791
5	tezacaftor[tw]	104
6	VX-661[tw] OR VX661[tw] OR "VX 661"[tw]	24
7	1152311-62-0[EC/RN Number]	0

8	#5 OR #6 OR #7	117
9	#4 AND #8	108
10	symkevi[tw] OR symdeko[tw]	5
11	#9 OR #10	108

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(symkevi OR symdeko)	5
2	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661)	106
3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)	424
4	#2 AND #3	106
5	#4 OR #1	107

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Juni 2019 bis Oktober 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(symkevi OR symdeko)	5
2	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661)	106
3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)	424
4	#2 AND #3	106
5	#4 OR #1 with Cochrane Library publication date Between Jun 2019 and Oct 2020	42

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter angewandt.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ivacaftor	2.829
2	ivacaftor/exp	2.320
3	VX-770 OR "VX 770" OR VX770 OR kalydeco	900
4	873054-44-5:rn	1.836
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2.866
6	tezacaftor	451
7	tezacaftor/exp	271
8	VX-661 OR VX661 OR "VX 661"	160
9	1152311-62-0:rn	207
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	471
11	#5 AND #10	446
12	'ivacaftor plus tezacaftor'/exp	188
13	symkevi OR symdeko	48
14	#11 OR #12 OR #13	448

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	Field: other terms
Suchstrategie	symkevi OR symdeko OR ((tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770))
Treffer	58

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Suche 1:symkevi OR symdeko Suche 2:(tezacaftor OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770)
Treffer	Treffer Suche 1: 8 Treffer Suche 2: 26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Suche 1: ivacaftor AND tezacaftor Suche 2: ivacaftor AND VX-661 Suche 3: symkevi OR symdeko Suche 4: ivacaftor AND VX661 Suche 5: ivacaftor AND 1152311-62-0 Suche 6: tezacaftor AND VX-770 Suche 7: tezacaftor AND VX770 Suche 8: tezacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: tezacaftor AND kalydeco
Treffer	Suche 1: 52 Studien Suche 2: 51 Studien Suche 3: 11 Studien Suche 4: 2 Studien Suche 5: 37 Studien Suche 6: 35 Studien Suche 7: 0 Studien Suche 8: 34 Studien Suche 9: 28 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Suche 1: VX-661 [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 2: symkevi [textfield] OR symdeko [textfield] Suche 3: tezacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 4: tezacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance]
Treffer	Suche 1: 20 Suche 2: 0 Suche 3: 14 Suche 4: 14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	Field: other terms
Suchstrategie	symkevi OR symdeko OR ((tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770))
Treffer	58

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Suche 1:symkevi OR symdeko Suche 2:(tezacaftor OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770)
Treffer	Treffer Suche 1: 8 Treffer Suche 2: 26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Suche 1: ivacaftor AND tezacaftor Suche 2: ivacaftor AND VX-661 Suche 3: symkevi OR symdeko Suche 4: ivacaftor AND VX661 Suche 5: ivacaftor AND 1152311-62-0 Suche 6: tezacaftor AND VX-770 Suche 7: tezacaftor AND VX770 Suche 8: tezacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: tezacaftor AND kalydeco
Treffer	Suche 1: 52 Studien Suche 2: 51 Studien Suche 3: 11 Studien Suche 4: 2 Studien Suche 5: 37 Studien Suche 6: 35 Studien Suche 7: 0 Studien Suche 8: 34 Studien Suche 9: 28 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	01.10.2020
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Suche 1: VX-661 [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 2: symkevi [textfelder] OR symdeko [textfelder] Suche 3: tezacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 4: tezacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance]
Treffer	Suche 1: 20 Suche 2: 0 Suche 3: 14 Suche 4: 14

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde kein Dokument im Volltext gesichtet

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde ein Dokument im Volltext gesichtet, diese Publikation wurde eingeschlossen

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515	A2 - Intervention
2	NCT04353817	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A2 - Intervention
3	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	A4 - Endpunkte
4	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A2 - Intervention
5	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 - Patientenpopulation

6	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 - Patientenpopulation
8	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A1 - Patientenpopulation
9	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	A5 - Studientyp
10	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 - Patientenpopulation
11	NCT02730208	A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 - Patientenpopulation
12	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A2 - Intervention
13	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A2 - Intervention

14	NCT02565914	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 - Patientenpopulatio n
15	NCT02516410	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 - Patientenpopulatio n
16	NCT02508207	A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	A1 - Patientenpopulatio n
17	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 - Patientenpopulatio n
18	NCT02412111	A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	A1 - Patientenpopulatio n
19	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 - Patientenpopulatio n

20	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A5 - Studientyp
21	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 - Patientenpopulation
22	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A6 - Studiendauer
23	NCT02070744	Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 - Patientenpopulation
24	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 - Patientenpopulation
25	NCT01531673	Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	A1 - Patientenpopulation
26	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 - Patientenpopulation

27	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A1 - Patientenpopulation
28	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A2 - Intervention
29	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A2 - Intervention
30	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A2 - Intervention
31	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A2 - Intervention
32	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A2 - Intervention
33	NCT04183790	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A2 - Intervention
34	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A2 - Intervention
35	NCT04254705	Organoid Study R334W [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A2 - Intervention
36	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for	A2 - Intervention

		F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	
37	NCT03525444	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A2 - Intervention
38	NCT03447249	A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A2 - Intervention
39	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A2 - Intervention
40	NCT04058353	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A2 - Intervention
41	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A2 - Intervention
42	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A2 - Intervention
43	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A2 - Intervention
44	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic	A2 - Intervention

		Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	
45	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 - Patientenpopulation
46	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A2 - Intervention
47	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A2 - Intervention
48	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 - Patientenpopulation
49	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A2 - Intervention
50	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A5 - Studientyp
51	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	A2 - Intervention
52	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A2 - Intervention

53	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A1 - Patientenpopulatio n
54	NCT03140527	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 - Patientenpopulatio n
55	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 - Patientenpopulatio n
56	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 - Patientenpopulatio n
57	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A1 - Patientenpopulatio n
58	NCT04415268	Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A2 - Intervention
EU-CTR			
59	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 - Patientenpopulatio n
60	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar	A1 - Patientenpopulatio n

		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	
61	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 - Intervention
62	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
63	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 - Intervention
64	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A2 - Intervention
65	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A2 - Intervention

66	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A1 - Patientenpopulation
67	2018-001695-38	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A2 - Intervention
68	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A2 - Intervention
69	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
70	2019-000833-37	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention

71	2018-000185-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A2 - Intervention
72	2019-001827-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 - Intervention
73	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A2 - Intervention
74	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 - Intervention
75	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulation
76	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and	A5 - Studientyp

		Olde [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	
77	2018-002835-76	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
78	2018-000183-28	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A2 - Intervention
79	2018-000184-89	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A2 - Intervention
80	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	A2 - Intervention
81	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

		search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	
82	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 - Intervention
83	2019-001735-31	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A2 - Intervention
84	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 - Patientenpopulation
85	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 - Intervention
ICTRP			
86	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del	A1 - Patientenpopulation

		CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	
87	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 - Patientenpopulatio n
88	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulatio n
89	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulatio n
90	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulatio n
91	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulatio n

92	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A1 - Patientenpopulation
93	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A2 - Intervention
94	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 - Patientenpopulation
95	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
96	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
97	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer

98	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
99	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
100	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
101	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A5 - Studientyp
102	EUCTR2017-002968-40-IE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A5 - Studientyp
103	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX- 121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 - Intervention

104	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 - Intervention
105	EUCTR2018-002835-76-DK	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
106	EUCTR2018-002835-76-GB	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
107	EUCTR2018-002835-76-IE	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
108	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 - Intervention
109	EUCTR2019-000833-37-BE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

		search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	
110	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
111	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
112	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
113	EUCTR2019-000833-37-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
114	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 - Patientenpopulation
115	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

		search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	
116	EUCTR2019-001827-11-GB	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 - Intervention
117	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 - Intervention
118	EUCTR2019-003554-86-DK	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 - Intervention
119	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02015507	A1 - Patientenpopulation
AMIS			
120	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
121	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for	A1 - Patientenpopulation

		the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	
122	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
123	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
124	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A6 - Studiendauer
125	2018-000183-28	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
126	2018-000185-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
127	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis: Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der VX-121-Kombinationstherapie	A1 - Patientenpopulation

		bei Patienten ab 18 Jahren mit zystischer Fibrose [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	
128	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
129	2019-001735-31	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
130	2018-002835-76	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 Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
131	2019-000833-37	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 Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
132	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
133	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention

134	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
135	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
136	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
137	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
138	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation

139	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
-----	----------------	---	--------------------------

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04545515	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 6 Years and Older and F/MF Genotypes [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545515	A2 - Intervention
2	NCT04353817	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A2 - Intervention
3	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2 [Zugriffsdatum: 01.10.2020].	A4 - Endpunkte

		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	
4	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972	A2 - Intervention
5	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056702	A1 - Patientenpopulation
6	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101	A1 - Patientenpopulation
8	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A1 - Patientenpopulation
9	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537793	A1 - Patientenpopulation
10	NCT02730208	A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 - Patientenpopulation
11	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362761	A2 - Intervention

12	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509050	A2 - Intervention
13	NCT02565914	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 - Patientenpopulation
14	NCT02516410	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 - Patientenpopulation
15	NCT02508207	A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	A1 - Patientenpopulation
16	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 - Patientenpopulation
17	NCT02412111	A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	A1 - Patientenpopulation

18	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 - Patientenpopulation
19	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A8 - Publikationstyp
20	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 - Patientenpopulation
21	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A6 - Studiendauer
22	NCT02070744	Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 - Patientenpopulation
23	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 - Patientenpopulation
24	NCT01531673	Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar	A1 - Patientenpopulation

		unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	
25	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 - Patientenpopulation
26	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A1 - Patientenpopulation
27	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548	A2 - Intervention
28	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A2 - Intervention
29	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A2 - Intervention
30	NCT03691779	Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691779	A2 - Intervention
31	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043806	A2 - Intervention
32	NCT04183790	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790	A2 - Intervention

33	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	A2 - Intervention
34	NCT04254705	Organoid Study R334W [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A2 - Intervention
35	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058210	A2 - Intervention
36	NCT03525444	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444	A2 - Intervention
37	NCT03447249	A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A2 - Intervention
38	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A2 - Intervention
39	NCT04058353	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353	A2 - Intervention
40	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574	A2 - Intervention

41	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A2 - Intervention
42	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A2 - Intervention
43	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	A2 - Intervention
44	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 - Patientenpopulation
45	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A2 - Intervention
46	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A2 - Intervention
47	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038047	A1 - Patientenpopulation
48	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471	A2 - Intervention
49	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A5 - Studientyp
50	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With	A2 - Intervention

		Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	
51	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565692	A2 - Intervention
52	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A1 - Patientenpopulation
53	NCT03140527	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 - Patientenpopulation
54	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 - Patientenpopulation
55	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378153	A1 - Patientenpopulation
56	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A1 - Patientenpopulation
57	NCT04415268	Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A2 - Intervention
EU-CTR			

58	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 - Patientenpopulation
59	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	A1 - Patientenpopulation
60	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 - Intervention
61	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
62	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 - Intervention
63	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A2 - Intervention

64	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A2 - Intervention
65	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A1 - Patientenpopulation
66	2018-001695-38	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A2 - Intervention
67	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A2 - Intervention
68	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer

69	2019-000833-37	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
70	2018-000185-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A2 - Intervention
71	2019-001827-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 - Intervention
72	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A2 - Intervention
73	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 - Intervention

74	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulation
75	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Olde [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A8 - Publikationstyp
76	2018-002835-76	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
77	2018-000183-28	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A2 - Intervention
78	2018-000184-89	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

		search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	
79	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	A2 - Intervention
80	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	A2 - Intervention
81	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 - Intervention
82	2019-001735-31	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 [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A2 - Intervention
83	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	
84	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 - Intervention
ITRP			
85	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	A1 - Patientenpopulation
86	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 - Patientenpopulation
87	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulation
88	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	
89	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulation
90	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 - Patientenpopulation
91	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A1 - Patientenpopulation
92	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A2 - Intervention
93	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 - Patientenpopulation
94	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A6 - Studiendauer

		search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	
95	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
96	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
97	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 - Studiendauer
98	EUCTR2017-000797-11-BE	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
99	EUCTR2017-000797-11-NL	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A2 - Intervention
100	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8 - Publikationstyp

		search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	
101	EUCTR2017-002968-40-IE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A8 - Publikationstyp
102	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX- 121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A2 - Intervention
103	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A2 - Intervention
104	EUCTR2018-002835-76-DK	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
105	EUCTR2018-002835-76-GB	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention

106	EUCTR2018-002835-76-IE	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	A2 - Intervention
107	EUCTR2018-004652-38-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A2 - Intervention
108	EUCTR2019-000833-37-BE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
109	EUCTR2019-000833-37-DE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
110	EUCTR2019-000833-37-DK	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
111	EUCTR2019-000833-37-GB	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A2 - Intervention
112	EUCTR2019-000833-37-IE	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	
113	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particular we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood and degradation of ivacaftor. [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 - Patientenpopulation
114	EUCTR2019-001735-31-GB	A study to evaluate the safety and efficacy of VX-445 / Tezacaftor / Ivacaftor in patients suffering from Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A2 - Intervention
115	EUCTR2019-001827-11-GB	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A2 - Intervention
116	EUCTR2019-003455-11-GB	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A2 - Intervention
117	EUCTR2019-003554-86-DK	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 through 11 Years Old With Cystic Fibrosis and F/MF genotypes [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A2 - Intervention

118	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02015507	A1 - Patientenpopulation
AMIS			
119	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
120	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
121	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
122	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
123	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A6 - Studiendauer

124	2018-000183-28	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) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
125	2018-000185-11	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
126	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis: Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der VX-121-Kombinationstherapie bei Patienten ab 18 Jahren mit zystischer Fibrose [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
127	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
128	2019-001735-31	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 [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
129	2018-002835-76	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 Gating or Residual Function Mutation (F/G and	A2 - Intervention

		F/RF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	
130	2019-000833-37	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 Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
131	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
132	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A2 - Intervention
133	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
134	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation

135	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
136	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR) [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
137	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation
138	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive [Zugriffsdatum: 01.10.2020]. Keine URL bei AMIS verfügbar	A1 - Patientenpopulation

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 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 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-661-113

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Teil A: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK von TEZ und IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA Teil B: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ in Kombination mit IVA bis Woche 24 Sekundäre Ziele: Teil A: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK von TEZ Metaboliten, M1-TEZ, M2-TEZ und IVA Metaboliten, M1-IVA und M6-IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA Teil B: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK von TEZ, M1-TEZ, M2-TEZ, IVA Metaboliten, M1-IVA und M6-IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ in Kombination mit IVA bis Woche 24
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Unverblindete, multizentrische, einarmige Phase-3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen in Studienprotokoll Version 2.0 vom 11 April 2017: - Installation eines unabhängigen Data Monitoring Komitees (IDMC, independent data monitoring committee) vor Start des Studienteils B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung der zeitlichen Einschränkungen für die Orkambi-Einnahme (Lumacaftor/Ivacaftor) - Überarbeitung der angestrebten Zielpopulation für Studienteil A <p>Änderungen in Studienprotokoll Version 3.0 (aktuelle Version) vom 19 Juli 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spezifizierung der Dosis der Studienmedikation für Studienteil B basierend auf den Resultaten des Studienteils A - Vorgaben zur Nüchternphase bei Bestimmung der Lipidwerte sowie ausgewählter pharmakokinetischer Messungen wurden überarbeitet: eine Nüchternphase ist nun nicht mehr notwendig (Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. <i>European Heart Journal</i>. 2016;37:1944–58.) - Erhebung von ophthalmologischen Daten wurden beschränkt auf Daten zur Messung von Katarakt sowie Linsentrübung - Zeitpunkt der ophthalmologischen Erhebungen wurde überarbeitet, um eine flexiblere Terminfindung zu ermöglichen - Reihenfolge der Erhebung wurde vereinfacht - Anforderungen an die Verhütung wurden an den gängigen Standard angepasst - Basierend auf nicht-klinischen Daten wurde <i>A1067T</i> zur Liste der <i>CFTR</i>-Mutationen hinzugefügt; und <i>R347H</i> von der Liste entfernt <p>Änderungen im statistischen Analyseplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ‚All Subjects Set‘ wurde vom SAP für Studienteil B gestrichen, da es identisch mit dem Safety Set für Teil B war. - Details des Mixed Effect Model Ansatzes wurden entsprechend des Studiendesigns sowie der Studienpopulation aktualisiert
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren geeignet für die Teilnahme an Teil A und Teil B.</p> <p>Patienten, die an Teil A teilnahmen, nahmen gegebenenfalls auch an Teil B teil, falls sie alle Kriterien für Teil B erfüllten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesene Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung mit Datumsangabe unterzeichneten (separat für Teil A und Teil B) 2. Patienten (männlich und weiblich) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (und falls erforderlich Zustimmungserklärung) für jeden relevanten Teilabschnitt der Studie (Teil A und/oder Teil B) 3. Patienten mit einem Körpergewicht >15 kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings 4. Patienten mit bestätigter Diagnose von CF und einem in Frage kommenden <i>CFTR</i> Genotyp, welcher im Rahmen des Screenings bestätigt wurde. Falls das Testergebnis des <i>CFTR</i> Genotyps aus dem Screening nicht vor dem Studieneinschluss vorhanden war, konnte auch der <i>CFTR</i> Genotyp aus einem früheren Laborbericht zur Berechtigung herangezogen werden. <p>Falls ein Patient ohne den beim Screening bestätigten für die Studie erforderlichen Genotyp eingeschlossen wurde, musste der Patient, wie in Abschnitt 9.3.4 im CSR beschrieben, aus der Studie ausgeschlossen werden; alle eingeschlossenen Patienten mussten einen nachgewiesenen in Frage kommenden Genotyp aufweisen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patienten mit einer homozygoten <i>F508del</i>-Mutation, durften an Teil A und Teil B teilnehmen. Unterschiedliche Populationen von Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del</i>-Mutation waren berechtigt für Teil A und Teil B: <ul style="list-style-type: none"> • Für Teil A durften Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del</i>-Mutation eingeschlossen werden, insofern das zweite <i>CFTR</i> Allel mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: (1) die Mutation wurde als eine mit Restfunktion vorhergesagt, (2) die Mutation führte zu einem Gating-Defekt, bei dem klinisch ein Ansprechen auf IVA gezeigt wurde, oder (3) bei der Mutation war ein Ansprechen auf eine Therapie mit TEZ und/oder IVA unwahrscheinlich. Siehe Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Appendix A des

		<p>CSR für eine Liste der zugelassenen Mutationen in jeder Kategorie.</p> <ul style="list-style-type: none"> In Teil B durften Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del</i>-Mutation nur eingeschlossen werden, wenn eine klinische Wirksamkeit von TEZ/IVA in einer entsprechenden Population von Erwachsenen nachgewiesen wurde. Zum Zeitpunkt der Durchführung von Teil B hatten klinische Studien die Wirksamkeit bei Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del</i>-Mutation und einem zweiten <i>CFTR</i> Allel mit vorhergesagter Restfunktion (beurteilt in der Studie VX14-661-108), aber nicht für andere heterozygote Genotypen mit Berechtigung für Teil A (beurteilt in den Studien VX14-661-107 und 109) gezeigt. Deswegen sind nur heterozygote Patienten mit einer Mutation mit Restfunktion auf dem zweiten <i>CFTR</i> Allel in Teil B erlaubt. Siehe Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Appendix A des CSR für eine Liste der Mutationen mit Restfunktion. <p>Die Kriterien für die Diagnose von CF waren abhängig vom Genotyp:</p> <ol style="list-style-type: none"> Für Patienten mit einer homozygoten <i>F508del-CFTR</i> Mutation (zugelassen für Teil A und Teil B): <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L, bestimmt mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchloridtests während des Screenings). Für Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del-CFTR</i> Mutation und einer vorhergesagten Restfunktion für die <i>CFTR</i> Mutation auf dem zweiten Allel (zugelassen für Teil A und Teil B): <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L, bestimmt mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings). Wenn der Wert des Schweißchlorids < 60 mmol/L betrug, musste für den Patienten ein dokumentierter Nachweis für eine chronische sinopulmonale Erkrankung und/oder eine gastrointestinale Erkrankung vorliegen und/oder eine mit einer CF Diagnose vereinbare gastrointestinale Erkrankung,
--	--	--

		<p>basierend auf der Beurteilung des leitenden Prüfarztes, und durch mindestens einer der folgenden Kriterien manifestiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beständige Kolonisation/ Infektion, definiert als ≥ 2 positive Atemwegskulturen innerhalb der letzten 6 Monate, mit einem oder mehr typischen CF-Pathogenen (z.B. <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, mukoider und nicht-mukoider <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ○ Chronischer Husten und Auswurf ○ Nachweis von anhaltenden Anomalien (z.B. Bronchiektasie, Atelektase, Infiltrate, Lungenblähung) durch Röntgenaufnahmen der Brust ○ Nachweis von nasalen Polypen oder chronischer Sinusitis durch Röntgenaufnahmen oder Computertomographie der Nasennebenhöhlen ○ Nachweis einer gastrointestinalen Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose ○ Erhebliche Verzögerungen der Größen- und/oder Gewichtszunahme vereinbar mit einer Diagnose von CF <p>c. Für Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del-CFTR</i> Mutation und einer zweiten <i>CFTR</i> Mutation, bei der ein Ansprechen auf eine Therapie mit TEZ und/oder IVA unwahrscheinlich war (nur berechtigt für Teil A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L, nachgewiesen mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings) <p>d. Für Patienten mit einer heterozygoten <i>F508del-CFTR</i> Mutation mit einem zweiten <i>CFTR</i> Allel mit „gating defect“ der klinisch als IV A-responsive eingestuft wurde (nur geeignet für Teil A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte CF-Diagnose, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L, nachgewiesen mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchloridtests während des Screenings)
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Wert für Schweißchlorid < 60 mmol/L betrug, musste für den Patienten ein dokumentierter Nachweis für eine chronische sinopulmonale Erkrankung und/oder gastrointestinale Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose, vorliegen, basierend auf der Beurteilung des leitenden Prüfarztes und durch mindestens eines der folgenden Kriterien manifestiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beständige Kolonisation/ Infektion, definiert als ≥ 2 positive Atemwegskulturen innerhalb der letzten 6 Monate, mit einem oder mehr typischen CF-Pathogenen (z.B. Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, mukoider und nicht-mukoider Pseudomonas aeruginosa) ○ Chronischer Husten und Auswurf ○ Nachweis von anhaltenden Anomalien vereinbar mit einer Diagnose der pulmonalen Erkrankung CF (z.B. Bronchiektasie, Atelektase, Infiltrate, Lungenblähung) durch Röntgenaufnahmen der Brust ○ Nachweis von nasalen Polypen oder chronischer Sinusitis durch Röntgenaufnahmen oder Computertomographie der Nasennebenhöhlen ○ Nachweis einer gastrointestinalen Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose ○ Erhebliche Verzögerungen der Größen- und /oder Gewichtszunahme vereinbar mit einer CF-Diagnose <ol style="list-style-type: none"> 6. ppFEV₁ (Prozent des vorhergesagten forcierten Expirationsvolumen in einer Sekunde, percent predicted forced expiratory volume in 1 second) ≥ 40 Prozentpunkte des Normwertes adjustiert für Alter, Geschlecht, Körpergröße und Ethnie (nach Gleichung der Global Lung Function Initiative (GLI)) zum Zeitpunkt des Screenings 7. Stabile CF-Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt 8. Bereitschaft bis Tag 14 (Teil A) oder Woche 24 (Teil B) oder gegebenenfalls bis zur Safety Follow-up Visite das feste CF-Medikationsschema einzuhalten 9. Patienten waren fähig, Tabletten zu schlucken. 10. Weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) beim Screening und einen negativen Schwangerschaftstest (Urin) an Tag 1 vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation
--	--	--

		<p>11. Sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter waren mit den Verhütungsvoraussetzungen, geschildert im Protokoll (Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Abschnitt 11.7.8.1 im CSR), einverstanden.</p> <p>12. Fähigkeit des Patienten oder dessen gesetzlich zugewiesenen Vertreters (z.B. Eltern oder Erziehungsberechtigte), nach Beurteilung des Prüfarztes, die Studienvoraussetzungen, -einschränkungen und -anweisungen zu verstehen. Zusicherung des Patienten oder dessen gesetzlich zugewiesenen Vertreters, die Studieneinschränkungen einzuhalten und die Studie wahrscheinlich wie geplant abzuschließen.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten, die irgendeines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, konnten nicht an Teil A oder Teil B teilnehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beim Screening überprüfte vorausgegangene Begleiterkrankungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes möglicherweise die Studienergebnisse verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation für den Patienten darstellen könnten. Zum Beispiel: <ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in Krankengeschichte • Risikofaktoren für Torsade-de-Pointes in Krankengeschichte: z.B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzversagen, Linksherzhypertrophie, Bradykardie, Herzinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie (Vorhoffarrhythmie oder Kammerarrhythmie), Fettleibigkeit, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma) und autonome Neuropathie 2. Jegliche klinisch signifikanten Anomalien von Laborwerten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Bewertungen der Studie beeinflussen oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen könnten (nach Ermessen des Prüfarztes). 3. Alle folgenden abnormalen Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin < 10 g/dL • Abnormale Leberfunktion, definiert als mindestens 2 der folgenden Werte: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 × oberes Limit des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥ 3 × ULN Alanin-Aminotransferase (ALT),
--	--	---

		<p> $\geq 3 \times \text{ULN}$ der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), $\geq 3 \times \text{ULN}$ der Alkalischen-Phosphatase (ALP), oder $\geq 2 \times \text{ULN}$ des Gesamt-Bilirubins. </p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormale Leberfunktion, definiert als jede Erhöhung von $\geq 5 \times \text{ULN}$ AST oder ALT • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (anhand Counahan-Barratt-Gleichung berechnet) <p>4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosisgabe der Studienmedikation).</p> <p>5. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus) zum Zeitpunkt des Screenings. Der Prüfarzt verwendete folgende vorgeschlagenen Kriterien, um einen Patienten als frei von Kolonisation zu beurteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte mindestens zwei negative Befunde der Atemwegskulturen für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen. • Die 2 negativen Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinanderliegen. • Eine der beiden negativen Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein. <p>6. Ein mittels standardisiertem 12-Kanal-EKG gemessener QTc-Wert $> 450 \text{ msec}$ beim Screening. Wenn der QTc-Wert die 450 msec beim Screening überschritt, wurde das EKG innerhalb der Screening Periode noch zweimal wiederholt und der Mittelwert der drei QTc-Werte zur Überprüfung der Eignung des Patienten herangezogen.</p> <p>7. Vorausgegangene Organ- oder hämatologische Transplantation zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>8. Zeitgleiche oder frühere Teilnahme an Arzneimittelstudien oder Gebrauch kommerziell erwerbbarer CFTR-Modulatoren, welche folgenden Anforderungen nicht erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Auswaschphase von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Studienmedikation, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, musste vor dem Screening verstrichen sein. Ein längerer Zeitraum war möglich, wenn es lokale Vorschriften erforderten. • Eine Auswaschphase von 28 Tagen für Lumacaftor (LUM)/IVA (Studienmedikation)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Orkambi® (vom Arzt verschrieben) musste vor der Visite an Tag 1 verstrichen sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA (Studienmedikation) oder Kalydeco (vom Arzt verschrieben) durfte nicht bis zur Visite an Tag 1 (Zeitpunkt der Ausgabe von IVA als Studienmedikation) eingenommen worden sein. <p>Anmerkung: Eine bestehende Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie (inklusive Beobachtungsstudien) war erlaubt.</p> <p>9. Gebrauch von eingeschränkter Medikation oder Nahrungsmitteln innerhalb eines festgelegten Zeitfensters vor dem Screening oder der ersten Dosis des Studienmedikaments und/oder der Unwille die Einschränkungen, wie in Tabelle 9-1 (Teil A) oder Tabelle 9-2 (Teil B) im CSR definiert, einzuhalten.</p> <p>10. Vorausgegangene oder nachgewiesene Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht oder lamellare Ringe, welche als klinisch signifikant während der ophthalmologischen Untersuchung im Rahmen des Screenings durch den Ophthalmologen eingestuft wurden (siehe Abschnitt 9.5.8.6 im CSR für Details).</p> <p>11. Schwangere und stillende Frauen</p> <p>12. Der Patient oder ein naher Verwandter ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder ein anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 33 Zentren in zwei Ländern (USA und Kanada)
5	Intervention Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -28 bis Tag -1) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 14): täglich 50 mg TEZ in Kombination mit 75 mg IVA für Personen < 25 kg bei Baseline oder 150 mg IVA für Personen ≥ 25 kg bei Baseline, alle 12 Stunden. • Washout-Phase/ Safety Follow-up (Tag 14 bis Tag 28) <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -28 bis Tag -1) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 24): täglich 50 mg TEZ in Kombination mit IVA 75 mg alle 12 Stunden für Personen < 40 kg bei Baseline oder täglich 10 mg TEZ in Kombination mit 150 mg IVA alle 12 Stunden bei Personen mit ≥ 40 kg bei Baseline. • Safety Follow-up (4 Wochen nach der letzte Gabe der Studienmedikation)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: VX-661 und Ivacaftor PK Parameter, einschließlich der beobachteten Maximumkonzentration (C_{max}), Fläche unter der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Konzentration vs. Zeit Kurve während eines Dosierungsintervalls ($AUC\tau$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - M1-661, M2-661, m1-ivacaftor und m6-ivacaftor PK Parameter, einschließlich C_{max}, $AUC\tau$ - Sicherheit und Verträglichkeit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor gemessen durch UE, klinische Laborwerte (Serum, Hämatologie, Gerinnungswerte, Lipide, Vitamine und Urinanalyse), Standard 12-Kanal Elektrokardiogram (EKG), Vitalparameter, Pulsoximetrie und Spirometrie <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor gemessen durch UE, klinischen Laborwerten (Serum, Hämatologie, Gerinnungswerte, Lipide, Vitamine, und Urinanalyse), Standard 12-Kanal Elektrokardiogram (EKG), Vitalparameter, Pulsoximetrie und Spirometrie • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - VX-661 und Ivacaftor PK Parameter, einschließlich der beobachteten Maximumkonzentration (C_{max}), Fläche unter der Konzentration vs. Zeit Kurve während eines Dosierungsintervalls ($AUC\tau$) - Absolute Veränderung von ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24 - Relative Veränderung von ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24 - Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewicht-für-Alter z-Scores von Baseline bei Woche 24 - Absolute Veränderung der Körpergröße und Körpergröße-für-Alter z-Scores von Baseline bei Woche 24 - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) und BMI-für-Alter z-Scores von Baseline zu Woche 24 - Absolute Veränderung von Chlorid im Schweiß von Baseline bis Woche 4 - Absolute Veränderung von Chlorid im Schweiß von Baseline bis Woche 24 - Absolute Veränderung der Atemwegs-Domänen-Scores des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline bis Woche 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Teil A:</p> <p>Fallzahlberechnungen wurden durchgeführt, um die Präzision bei der Bestimmung der TEZ Clearance für beide pädiatrischen körperegewichtsbasierten Studiengruppen zu schätzen. Die Methode verwendete auf NCA (non-compartmental analysis) basierende PK Parameter wie bspw. Clearance und Volumen bei Erwachsenen unter der Annahme, dass die Variabilität der Clearance bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in jeder Gewichtsgruppe vergleichbar ist. Die Berechnungen zeigten, dass mit Daten von 8 Personen und einer Power von 80% ein 95% Konfidenzintervall für den Schätzer des geometrischen Mittels der Clearance für TEZ von 60% bis 140% in jeder pädiatrischen Subgruppe (Kohorte) erreicht wird. Dementsprechend wurde geplant etwa 16 Personen (etwa 8 in jeder Kohorte) in Arm A einzuschließen.</p> <p>Teil B:</p> <p>Es war geplant, etwa 56 Personen einzuschließen. Unter der Annahme einer 10%-igen Dropout-Rate, wurde geschätzt, dass etwa 50 Personen Teil B komplett abschließen. Die Inzidenz von UE ist ein wichtiger Sicherheitsendpunkt. Bei 50 Teilnehmern gibt es eine 92,3%ige Chance ein UE bei mindestens einem Teilnehmer zu beobachten, wenn die tatsächliche Inzidenzrate 5% betrüge und eine 99,5%ige Chance ein UE bei mindestens einem Teilnehmer zu beobachten, wenn die tatsächliche Inzidenzrate 10% betrüge. Diese Wahrscheinlichkeiten wurden mit SAS unter der Annahme einer binomialen Verteilung der UE berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Abschluss von Arm A: Übersicht über Sicherheit, Verträglichkeit und PK Informationen durch ein internes Vertex Team, um Dosierung von VX-661 Dosierung für Arm B zu definieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d.h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d.h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d.h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d.h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
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 zutreffend, unverblindete Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, unverblindete Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre PK Analyse</p> <p>Für die PK-Endpunkte wurden folgende Statistiken berichtet: gültige Werten (N), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Median, Maximum, Variationskoeffizient, geometrischer Mittelwert und Variationskoeffizient des geometrischen Mittelwertes. Zusammenfassende Ergebnisse der Konzentrations-Zeitreihen wurden mit N, gesamte Werte unter dem Quantifizierungslimit (NBLQ), Mittelwert, SD, Minimum, Median, Maximum und Variationskoeffizient angegeben.</p> <p>Generelle Erwägungen</p> <p>Alle Daten der Teilnehmer, die eingeschlossen wurden oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in Datenlisten gezeigt.</p> <p>Variablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche Variablen wurden mit folgenden deskriptiven Statistiken beschrieben: Anzahl der Teilnehmer, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. • Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten zusammengefasst. <p>Definition der Behandlungsperiode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: Vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Safety Follow-Up Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis für Patienten, die keine Safety Follow-Up Visite hatten • Teil B: Vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Datum des Studienabschlusses, je nachdem was zuerst eintrat. Der Studienabschluss definiert sich durch einen der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> – Teilnehmer, die Teil B abschlossen und in die Erweiterungsstudie innerhalb von 28 Tagen nach der Visite an Woche 24 eingeschlossen wurden: letztes Datum der Teilnahme – Teilnehmer, die Teil B abschlossen und nicht in die Erweiterungsstudie innerhalb von 28 Tagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach der Visite an Woche 24 eingeschlossen wurden: Safety Follow-Up Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer, die vorzeitig die Studienmedikation absetzten, aber nicht die Einverständniserklärung zurückgezogen haben: die letzte ETT Visite oder Safety Follow-Up Visite (falls notwendig) - Teilnehmer, die die Einverständniserklärung zurückgezogen haben: Datum des Rückzugs der Einverständniserklärung <p>Definition von Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: aktuellste nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Der Durchschnitt der drei EKG Messungen an Tag 1 vor Start der Behandlung wurde als EKG-Baselinewert herangezogen. • Teil B: aktuellste nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Der Durchschnitt der drei EKG Messungen an Tag 1 vor Start der Behandlung wurde als EKG-Baselinewert herangezogen. Für Schweißchlorid wurde der Durchschnitt der letzten Werte, gemessen am linken und rechten Arm, vor der ersten Dosis als Baselinewert verwendet. • Absolute Änderung von Baseline: berechnet als post-Baselinewert - Baselinewert • Relative Änderung von Baseline: berechnet und dargestellt als Prozentsatz $100 \times (\text{post-Baselinewert} - \text{Baselinewert}) / \text{Baselinewert}$ <p>Ungeplante Visiten</p> <p>Daten von Teilnehmern an ungeplanten Visiten wurden nicht ausgewertet, sondern in Datenlisten aufgenommen mit Ausnahme der Analysen der maximalen Werte und maximalen Änderungen von Baseline während der Behandlungsphase. Werte von ungeplanten Visiten wurden nicht verwendet, um fehlende Visitenwerte zu importieren mit Ausnahme der Baselineberechnungen.</p> <p>Regeln für Visitenfenster</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: aufgrund der kurzen Behandlungsperiode wurden keine Visitenfenster angewendet. • Teil B: folgende Regeln wurden für geplante und ungeplante Visiten angewendet: <ol style="list-style-type: none"> 1. Falls keine Messung innerhalb eines Visitenfensters vorhanden war, wurde die Datenerhebung auf fehlend gesetzt 2. Falls mehr als eine Messung innerhalb eines Visitenfensters vorhanden war, wurden folgende Regeln angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - Für alle Wirksamkeitsparameter wurde der Eintrag der geplanten Visite verwendet. Anderenfalls:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Der Eintrag am nächsten zum Zieltag wurde verwendet ○ Falls mehrere Einträge gleichweit vom Zieltag entfernt lagen, wurde der aktuellste Eintrag verwendet ○ Datenerhebungen an der ETT Visite folgten den Regeln für Visitenfenstern für reguläre Visiten bis Woche 24 ○ Datenerhebungen an der Safety Follow-Up Visite folgten den Regeln für Visitenfenstern für reguläre Visiten, falls sie zeitlich innerhalb der oberen Grenze für das Visitenfenster von Woche 24 fielen oder verblieben als Erhebung der Safety Follow-Ups, falls sie zeitlich unter die obere Grenze für das Visitenfenster für Woche 24 fielen <p>- Bei mehrfachen Messungen innerhalb eines Visitenfensters wurde für alle Safety-Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Eintrag am nächsten zum Zieltag verwendet ○ Der aktuellste Eintrag verwendet, falls mehrere Einträge gleichweit vom Zieltag entfernt lagen ○ Kein Zeitfenster für die Follow-Up Visite erstellt. Stattdessen wurde für die relevanten Analysen die nominale Visite verwendet <p>Anmerkung: Spirometrie, BMI, Gewicht und Körpergröße wurden sowohl für Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsziele verwendet. Diese Messungen folgten den Regeln für Visitenfenster der Wirksamkeitsparameter.</p> <p>Fehlende Daten und Ausreißer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unvollständige/fehlende Daten wurden, falls nicht anders spezifiziert, nicht imputiert. ○ Ausreißer: Falls nicht anders angegeben, wurden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um statistische Ausreißer zu entdecken oder zu beseitigen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen oder adjustierte Analysen durchgeführt.
Resultate		

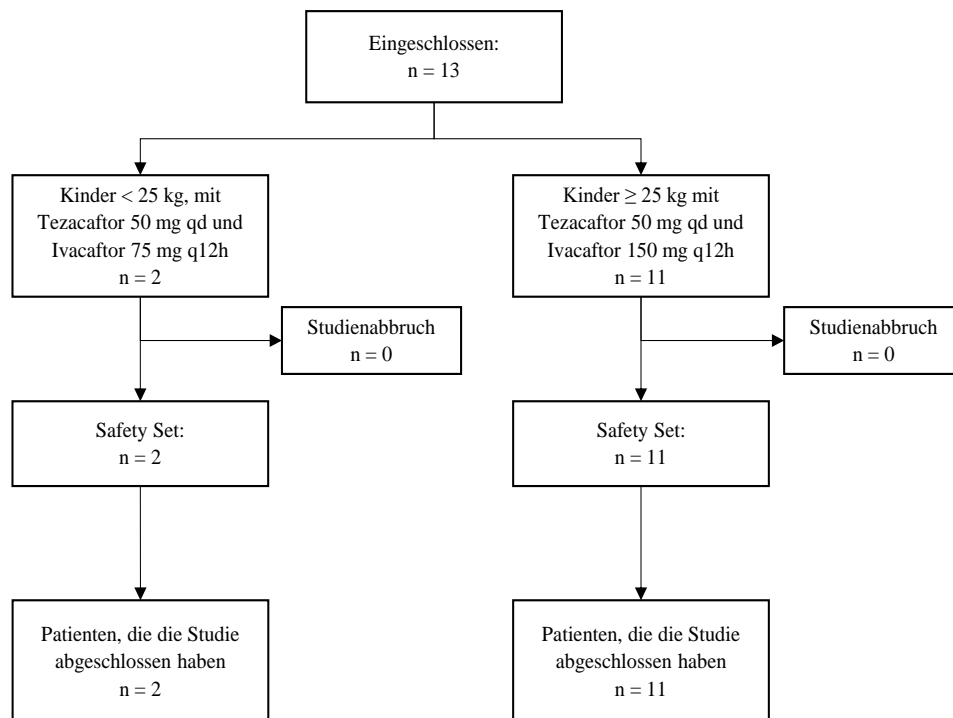
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachstehende Grafik.																				
13a	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Teil A: 13 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer schlossen die Studienbehandlung ab.</p> <p>Teil B: 70 Teilnehmer wurden in Teil B der Studie eingeschlossen, wovon 67 (95,7%) die TEZ/IVA Behandlung abgeschlossen haben. Ein Teilnehmer schied aus der Studie aufgrund eines UE aus, zwei Teilnehmer schieden aus der Studie aufgrund eines nicht mit einem UE zusammenhängenden Widerrufs ihrer Einwilligungserklärung aus.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Arm A</th> <th>Arm B</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Kohorte 1 (<25 kg Körpergewicht)</th> <th>Kohorte 2 (≥25 kg Körpergewicht)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Safety Set</td> <td>2</td> <td>11</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>PK Set</td> <td>2</td> <td>11</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>LCI Substudie</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bemerkung: Das Safety Set umfasste alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben; das PK Set umfasste alle Teilnehmer, die irgendeine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben und für die die Haupt-PK-Daten als ausreichend und interpretierbar bewertet wurden; die LCI (Lungen-Clearance Index) Substudie umfasst alle Teilnehmer mit der angestrebten CFTR Mutation, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben und für die mindestens eine LCI Messung durchgeführt wurde (nur Arm B)</p>		Arm A		Arm B		Kohorte 1 (<25 kg Körpergewicht)	Kohorte 2 (≥25 kg Körpergewicht)		Safety Set	2	11	70	PK Set	2	11	69	LCI Substudie	NA	NA	35
	Arm A		Arm B																			
	Kohorte 1 (<25 kg Körpergewicht)	Kohorte 2 (≥25 kg Körpergewicht)																				
Safety Set	2	11	70																			
PK Set	2	11	69																			
LCI Substudie	NA	NA	35																			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen																					
14	Aufnahme / Rekrutierung																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studieninitiierung Teil A: 11. November 2016 Studienende Teil A: 5. April 2017 Studieninitiierung Teil B: 11. November 2016 Studienende Teil B: 11. September 2018</p>																				

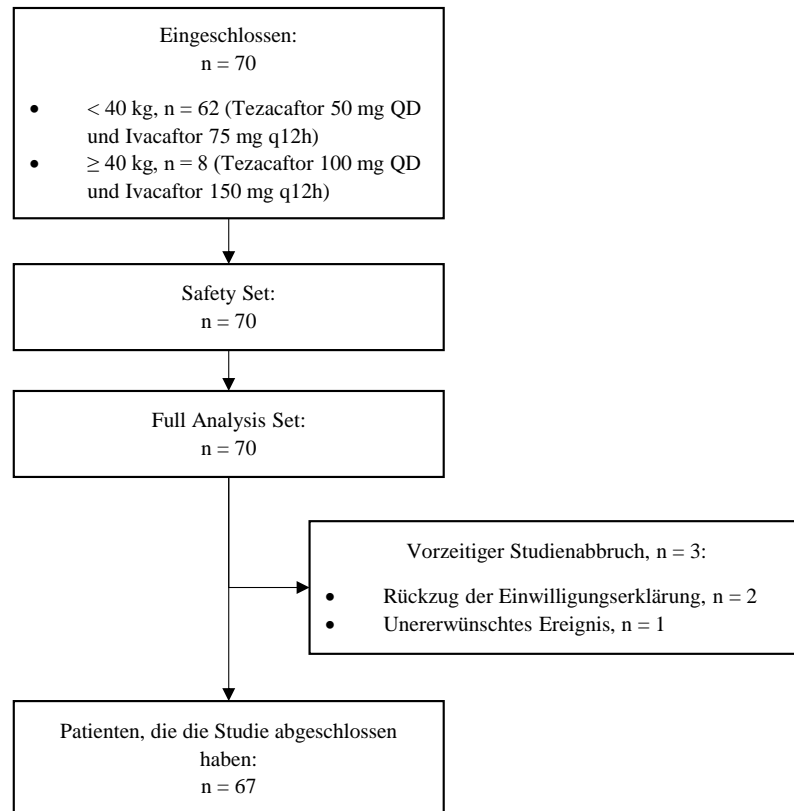
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Erreichen der vorab definierten Teilnehmerzahl erfolgreich beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Abbildung 4-6: Patientenfluss der VX15-661-113

Teil A



Teil B

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 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-661-113

Studie: **VX15-661-113**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-661-113, Version 1.0 vom 14. Dezember 2018	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX15-661-113, Version 3.0 vom 16. Januar 2020	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie gar nicht erfolgte. Eine Verzerrung der Effektschätzer für den Vorher-Nachher-Vergleich zwischen Baseline und Ende der Behandlungsdauer nach 24 Wochen liegt nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers deshalb nicht prinzipiell vor.

Die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ≥ 12 Jahre ist bereits abgeschlossen und ergab für Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, einen beträchtlichen Zusatznutzen und einen geringen Zusatznutzen für Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G und 3849+10kbC \rightarrow . Das Ziel der hier dargestellten Studie VX15-661-113 war es vor diesem Hintergrund, die Sicherheit und Verträglichkeit der dem Körpergewicht angepassten Dosierung bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren zu untersuchen und zu zeigen, dass über 24 Wochen Behandlung die bereits bekannten Behandlungseffekte auch bei diesen Kindern auftreten. Für diese Beurteilung sind die dargestellten Behandlungseffekte also nicht per se mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet.

Es wird nichts desto trotz auch für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der Standpunkt des Vergleichs gegen eine Vergleichstherapie angenommen. Jedoch gilt für die einzelnen Endpunkte analog wie auf Studienebene, dass sie bezüglich des Studienziels und der Beschreibung der Vorher-Nachher-Änderungen prinzipiell nicht hochverzerrt sind.

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

- **Mortalität: Anzahl Todesfälle bis Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung des prozentualen Anteils des FEV₁ am erwarteten Normalwertes (FEV₁%) von Baseline zu Woche 24**
- **Morbidität: Relative Veränderung des prozentualen Anteils des FEV₁ am erwarteten Normalwertes (FEV₁%) von Baseline bis Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) von Baseline zu Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) z-Scores von Baseline zu Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores von Baseline zu Woche 24**
- **Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores von Baseline zu Woche 24**
- **Lebensqualität: Absolute Veränderung und Anzahl Responder in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline bis Woche 24 [Kinderversion]**
- **Lebensqualität: Absolute Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline bis Woche 24 [Kinderversion]**
- **Lebensqualität: Absolute Veränderung aller Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline bis Woche 24 [Elternversion]**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 24**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten beobachtet wurden**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class und Preferred Term für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten beobachtet wurden**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen

Sämtliche Subgruppenanalysen werden im nachfolgenden Dokument dargestellt.

Inhaltsverzeichnis

Table 1.2.2.1 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV1 (percentage points) for F/F - Part B Full Analysis Set	
Table 1.2.2.2 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV1 (percentage points) for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	4
Table 1.2.2.3 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV1 (%) for F/F - Part B Full Analysis Set	14
Table 1.2.2.4 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV1 (%) for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	15
Table 1.2.2.5 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m ²) for F/F - Part B Full Analysis Set	25
Table 1.2.2.6 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m ²) for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	26
Table 1.2.2.7 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F - Part B Full Analysis Set	36
Table 1.2.2.8 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	37
Table 1.2.2.9 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F - Part B Full Analysis Set	47
Table 1.2.2.10 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	48
Table 1.2.2.13 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B Full Analysis Set Domain: Respiration	58
Table 1.2.2.14 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set Domain: Respiration ppFEV1 at Baseline - <90%	69
Table 1.2.2.15 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B Full Analysis Set Domain: Respiration	179
Table 1.2.2.16 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set Domain: Respiration ppFEV1 at Baseline - <90%	187
Table 1.2.2.17 Subgroup Factor Test for Absolute Change at Week 24 ≥ 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F - Part B Full Analysis Set	267
Table 1.2.2.18 Absolute Change at Week 24 ≥ 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	268
Table 1.2.2.20 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F - Part B Full Analysis Set	278
Table 1.2.2.21 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	279
Table 1.2.2.22 Subgroup Factor Test for MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F - Part B Full Analysis Set	289
Table 1.2.2.23 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B Full Analysis Set ppFEV1 at Baseline - <90%	290
Table 1.2.3.1 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	300
Table 1.2.3.2 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%	305
Table 1.2.3.3 Subgroup Factor Test for Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	315
Table 1.2.3.4 Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F	

Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	316
Table 1.2.3.5 Subgroup Factor Test for Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	326
Table 1.2.3.6 Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	327
Table 1.2.3.7 Subgroup Factor Test for Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	337
Table 1.2.3.8 Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	338
Table 1.2.3.9 Subgroup Factor Test for Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	348
Table 1.2.3.10 Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%	349
Table 1.2.3.11 Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set.....	359
Table 1.2.3.12 TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%..	360
Table 1.2.3.13 Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	370
Table 1.2.3.14 TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	371
Table 1.2.3.15 Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	381
Table 1.2.3.16 TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%	382
Table 1.2.3.17 Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set	392
Table 1.2.3.18 TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%	397
Table 1.2.3.19 Subgroup Factor Test for Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set.....	407
Table 1.2.3.20 Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	408
Table 1.2.3.21 Subgroup Factor Test for Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set.....	418
Table 1.2.3.22 Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%.....	419
Table 1.2.3.23 Subgroup Factor Test for TEAE: Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis for F/F- Part B Safety Set	429
Table 1.2.3.24 Summary of TEAE: Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis for F/F Subgroups - Part B Safety Set ppFEV1 at Baseline - <90%	430

Table 1.2.2.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points) for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.7299
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.9775
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6401
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3381
Sex (Male vs. Female)	0.1103

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline ppFEV₁ as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	81.16 (7.39)
Week 24	
n	27
Mean (SD)	86.66 (9.43)
Absolute Change at Week 24	
n	27
Mean (SD)	5.75 (10.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.11 (1.24)
95% CI of LS Mean	(0.57, 5.64)
P-value	0.0181

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	100.88 (7.43)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	98.96 (11.67)
Absolute Change at Week 24	
n	28
Mean (SD)	-2.32 (8.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-1.24 (1.10)
95% CI of LS Mean	(-3.50, 1.02)
P-value	0.2708

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	92.16 (13.08)
Week 24	
n	35
Mean (SD)	94.85 (12.78)
Absolute Change at Week 24	
n	35
Mean (SD)	2.09 (11.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.96 (1.19)
95% CI of LS Mean	(-1.45, 3.38)
P-value	0.4222

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	89.66 (11.27)
Week 24	
n	20
Mean (SD)	89.56 (10.69)
Absolute Change at Week 24	
n	20
Mean (SD)	0.86 (8.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	0.85 (1.00)
95% CI of LS Mean	(-1.24, 2.94)
P-value	0.4068

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	90.30 (12.01)
Week 24	
n	50
Mean (SD)	92.49 (11.96)
Absolute Change at Week 24	
n	50
Mean (SD)	1.93 (10.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	0.73 (0.86)
95% CI of LS Mean	(-0.99, 2.45)
P-value	0.3988

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	99.26 (13.78)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	97.25 (15.48)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-1.29 (8.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	1.01 (3.21)
95% CI of LS Mean	(-8.03, 10.05)
P-value	0.7698

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	91.99 (10.22)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	96.63 (11.45)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	4.26 (8.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	2.20 (0.99)
95% CI of LS Mean	(0.07, 4.34)
P-value	0.0443

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	90.92 (13.08)
Week 24	
n	41
Mean (SD)	91.66 (12.36)
Absolute Change at Week 24	
n	41
Mean (SD)	0.75 (10.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	0.45 (1.03)
95% CI of LS Mean	(-1.64, 2.54)
P-value	0.6659

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	89.93 (12.57)
Week 24	
n	27
Mean (SD)	88.96 (11.69)
Absolute Change at Week 24	
n	27
Mean (SD)	-0.90 (7.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-0.18 (0.86)
95% CI of LS Mean	(-1.93, 1.58)
P-value	0.8372

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (percentage points)
 for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	92.47 (12.22)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	96.75 (11.68)
Absolute Change at Week 24	
n	28
Mean (SD)	4.09 (11.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.00 (1.39)
95% CI of LS Mean	(-0.85, 4.85)
P-value	0.1611

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.3
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6273
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.9087
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6647
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3598
Sex (Male vs. Female)	0.1234

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline ppFEV₁ as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	81.16 (7.39)
Week 24	
n	27
Mean (SD)	86.66 (9.43)
Relative Change at Week 24	
n	27
Mean (SD)	7.77 (13.85)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	4.20 (1.62)
95% CI of LS Mean	(0.87, 7.53)
P-value	0.0154

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	100.88 (7.43)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	98.96 (11.67)
Relative Change at Week 24	
n	28
Mean (SD)	-2.31 (8.55)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-1.16 (1.13)
95% CI of LS Mean	(-3.47, 1.16)
P-value	0.3148

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	92.16 (13.08)
Week 24	
n	35
Mean (SD)	94.85 (12.78)
Relative Change at Week 24	
n	35
Mean (SD)	3.20 (13.56)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	1.61 (1.41)
95% CI of LS Mean	(-1.25, 4.47)
P-value	0.2601

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	89.66 (11.27)
Week 24	
n	20
Mean (SD)	89.56 (10.69)
Relative Change at Week 24	
n	20
Mean (SD)	1.65 (10.46)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	1.29 (1.19)
95% CI of LS Mean	(-1.18, 3.76)
P-value	0.2882

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	90.30 (12.01)
Week 24	
n	50
Mean (SD)	92.49 (11.96)
Relative Change at Week 24	
n	50
Mean (SD)	2.99 (12.74)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	1.30 (1.03)
95% CI of LS Mean	(-0.77, 3.36)
P-value	0.2135

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	99.26 (13.78)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	97.25 (15.48)
Relative Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-0.91 (9.16)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	1.64 (3.20)
95% CI of LS Mean	(-7.35, 10.63)
P-value	0.6349

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	91.99 (10.22)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	96.63 (11.45)
Relative Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	4.98 (9.79)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	2.65 (1.11)
95% CI of LS Mean	(0.26, 5.04)
P-value	0.0324

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	90.92 (13.08)
Week 24	
n	41
Mean (SD)	91.66 (12.36)
Relative Change at Week 24	
n	41
Mean (SD)	1.83 (13.24)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	1.07 (1.25)
95% CI of LS Mean	(-1.45, 3.58)
P-value	0.3971

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	89.93 (12.57)
Week 24	
n	27
Mean (SD)	88.96 (11.69)
Relative Change at Week 24	
n	27
Mean (SD)	-0.47 (8.88)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	0.13 (1.01)
95% CI of LS Mean	(-1.94, 2.21)
P-value	0.8950

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.4
 MMRM Analysis of Relative Change from Baseline through Week 24 in ppFEV₁ (%) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	92.47 (12.22)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	96.75 (11.68)
Relative Change at Week 24	
n	28
Mean (SD)	5.62 (14.65)
Relative Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.91 (1.62)
95% CI of LS Mean	(-0.41, 6.23)
P-value	0.0831

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline ppFEV₁ and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.5
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.1862
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0340
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.3063
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.8069
Sex (Male vs. Female)	0.0216

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline BMI as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	17.32 (1.99)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	17.65 (2.33)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.33 (0.76)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.27 (0.15)
95% CI of LS Mean	(-0.04, 0.59)
P-value	0.0838

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	17.49 (3.23)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	17.30 (2.87)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.10 (0.53)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.10 (0.10)
95% CI of LS Mean	(-0.10, 0.30)
P-value	0.3082

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	16.20 (1.39)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	16.36 (1.60)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.16 (0.66)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.16 (0.11)
95% CI of LS Mean	(-0.06, 0.38)
P-value	0.1571

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	19.26 (3.11)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	19.44 (2.87)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.32 (0.66)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	21
LS Mean (SE)	0.26 (0.16)
95% CI of LS Mean	(-0.09, 0.61)
P-value	0.1304

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	16.76 (1.74)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	16.95 (1.96)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.21 (0.64)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	53
LS Mean (SE)	0.17 (0.09)
95% CI of LS Mean	(-0.01, 0.35)
P-value	0.0580

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	23.34 (2.49)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	23.07 (1.81)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.33 (0.90)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS Mean (SE)	0.33 (0.24)
95% CI of LS Mean	(-0.17, 0.82)
P-value	0.1874

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	18.04 (2.92)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	18.27 (2.97)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.18 (0.71)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS Mean (SE)	0.10 (0.22)
95% CI of LS Mean	(-0.38, 0.58)
P-value	0.6445

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	17.20 (2.59)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	17.22 (2.45)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.23 (0.65)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	44
LS Mean (SE)	0.23 (0.10)
95% CI of LS Mean	(0.04, 0.43)
P-value	0.0194

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	17.86 (3.13)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	17.86 (2.81)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.26 (0.73)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.26 (0.13)
95% CI of LS Mean	(-0.02, 0.53)
P-value	0.0650

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI (kg/m²) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	16.93 (2.05)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	17.09 (2.35)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.18 (0.60)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.16 (0.12)
95% CI of LS Mean	(-0.08, 0.40)
P-value	0.1795

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.7
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.3924
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0942
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.8403
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.9260
Sex (Male vs. Female)	0.0155

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline BMI z-score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	0.46 (0.85)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.48 (0.90)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.00 (0.30)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	-0.02 (0.06)
95% CI of LS Mean	(-0.14, 0.10)
P-value	0.7604

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	0.32 (0.95)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.21 (0.96)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.05 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	-0.05 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.15, 0.05)
P-value	0.3204

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	0.21 (0.79)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.17 (0.87)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	-0.04 (0.33)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	-0.04 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.15, 0.07)
P-value	0.4630

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	0.67 (0.99)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.66 (0.98)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.00 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	21
LS Mean (SE)	-0.04 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.15, 0.07)
P-value	0.4354

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	0.26 (0.83)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.24 (0.89)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	-0.03 (0.30)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	53
LS Mean (SE)	-0.04 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.13, 0.04)
P-value	0.3116

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	1.56 (0.60)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	1.48 (0.57)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.00 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS Mean (SE)	0.00 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.09, 0.09)
P-value	0.9341

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	0.59 (0.94)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.62 (0.89)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	-0.02 (0.28)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS Mean (SE)	-0.06 (0.08)
95% CI of LS Mean	(-0.24, 0.13)
P-value	0.5141

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	0.32 (0.88)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.26 (0.94)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	-0.03 (0.29)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	44
LS Mean (SE)	-0.03 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.12, 0.06)
P-value	0.5202

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	0.46 (0.97)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.43 (0.97)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.01 (0.30)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.01 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.10, 0.12)
P-value	0.8817

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.8
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in BMI z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	0.31 (0.82)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.26 (0.91)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.07 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	-0.08 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.19, 0.03)
P-value	0.1303

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline BMI z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.9
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6954
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2665
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.0223
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.9798
Sex (Male vs. Female)	0.7217

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline sweat chloride as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	28
Mean (SD)	104.82 (8.11)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	87.00 (13.47)
Absolute Change at Week 24	
n	27
Mean (SD)	-18.28 (12.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS Mean (SE)	-15.28 (1.91)
95% CI of LS Mean	(-19.20, -11.36)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	27
Mean (SD)	102.48 (12.67)
Week 24	
n	25
Mean (SD)	91.78 (15.74)
Absolute Change at Week 24	
n	22
Mean (SD)	-12.45 (12.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	-13.66 (2.44)
95% CI of LS Mean	(-18.72, -8.60)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	31
Mean (SD)	104.65 (10.51)
Week 24	
n	33
Mean (SD)	91.89 (12.33)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-14.21 (10.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-13.39 (1.87)
95% CI of LS Mean	(-17.22, -9.55)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	102.42 (10.72)
Week 24	
n	20
Mean (SD)	84.90 (17.28)
Absolute Change at Week 24	
n	20
Mean (SD)	-17.78 (15.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	22
LS Mean (SE)	-17.38 (2.76)
95% CI of LS Mean	(-23.16, -11.61)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	49
Mean (SD)	104.02 (10.51)
Week 24	
n	49
Mean (SD)	90.92 (13.86)
Absolute Change at Week 24	
n	45
Mean (SD)	-14.50 (12.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	48
LS Mean (SE)	-13.56 (1.53)
95% CI of LS Mean	(-16.65, -10.47)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	100.83 (11.56)
Week 24	
n	4
Mean (SD)	68.88 (6.57)
Absolute Change at Week 24	
n	4
Mean (SD)	-28.75 (8.61)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	4
LS Mean (SE)	-28.62 (1.91)
95% CI of LS Mean	(-36.69, -20.55)
P-value	0.0041

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	14
Mean (SD)	102.57 (8.04)
Week 24	
n	13
Mean (SD)	87.35 (13.95)
Absolute Change at Week 24	
n	12
Mean (SD)	-15.17 (10.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS Mean (SE)	-14.92 (2.95)
95% CI of LS Mean	(-21.39, -8.45)
P-value	0.0003

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	41
Mean (SD)	104.05 (11.36)
Week 24	
n	40
Mean (SD)	89.88 (14.98)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	-15.82 (13.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	38
LS Mean (SE)	-14.46 (1.79)
95% CI of LS Mean	(-18.09, -10.82)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	28
Mean (SD)	104.13 (9.63)
Week 24	
n	28
Mean (SD)	89.30 (15.79)
Absolute Change at Week 24	
n	26
Mean (SD)	-14.96 (12.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	27
LS Mean (SE)	-14.09 (2.03)
95% CI of LS Mean	(-18.27, -9.91)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.10
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in Sweat Chloride (mmol/L) for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	27
Mean (SD)	103.20 (11.61)
Week 24	
n	25
Mean (SD)	89.20 (13.56)
Absolute Change at Week 24	
n	23
Mean (SD)	-16.46 (14.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	25
LS Mean (SE)	-15.35 (2.33)
95% CI of LS Mean	(-20.17, -10.52)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline sweat chloride and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.1069
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2200
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.9004
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2542
Sex (Male vs. Female)	0.8196

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Respiration domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6214
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0534
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.7871
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3171
Sex (Male vs. Female)	0.1151

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Body domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.3720
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.6245
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.0924
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.9714
Sex (Male vs. Female)	0.2918

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Digestion domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.9344
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.6448
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.5161
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.6389
Sex (Male vs. Female)	0.8326

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Eat domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.5580
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2133
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.9932
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0201
Sex (Male vs. Female)	0.4031

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Emotion domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health perception

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.9713
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0397
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.9835
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0823
Sex (Male vs. Female)	0.3505

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Health perception domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.8964
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1004
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.4980
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.4554
Sex (Male vs. Female)	0.6498

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Physical domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.2785
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1250
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.4972
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0700
Sex (Male vs. Female)	0.2301

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R School domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
 Subgroup Factor Test for
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.8795
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.7579
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.5361
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3523
Sex (Male vs. Female)	0.1785

- F/F: F508del/F508del.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Treatment burden domain score as fixed effects.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.8218
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1329
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.8580
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0023
Sex (Male vs. Female)	0.9376

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Vitality domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.13
 Subgroup Factor Test for
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.0761
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1344
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.2777
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.5557
Sex (Male vs. Female)	0.9615

- F/F: F508del/F508del.
 - [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Weight domain score as fixed effects.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	82.74 (14.59)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	83.91 (14.80)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.19 (18.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-1.09 (1.94)
95% CI of LS Mean	(-5.07, 2.89)
P-value	0.5788

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	86.92 (10.10)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.23 (11.56)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.26 (13.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	2.16 (1.19)
95% CI of LS Mean	(-0.27, 4.58)
P-value	0.0792

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	85.26 (11.56)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	87.39 (13.90)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	2.13 (15.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	-0.71 (1.50)
95% CI of LS Mean	(-3.76, 2.34)
P-value	0.6400

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	84.26 (14.25)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	86.51 (13.21)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	2.38 (18.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.08 (1.29)
95% CI of LS Mean	(-0.59, 4.75)
P-value	0.1211

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	84.93 (12.93)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	86.69 (13.84)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	1.80 (16.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	0.69 (1.21)
95% CI of LS Mean	(-1.74, 3.12)
P-value	0.5731

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	84.26 (9.57)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	91.11 (10.09)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	6.67 (7.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-0.96 (2.33)
95% CI of LS Mean	(-7.61, 5.68)
P-value	0.7021

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	84.44 (10.33)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	85.32 (13.54)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.79 (17.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	2.37 (1.26)
95% CI of LS Mean	(-0.34, 5.08)
P-value	0.0812

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	85.00 (13.33)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	87.63 (13.65)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	2.68 (15.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	-0.08 (1.43)
95% CI of LS Mean	(-2.96, 2.79)
P-value	0.9531

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	85.13 (13.25)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.59 (15.68)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.53 (20.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	0.83 (1.37)
95% CI of LS Mean	(-1.96, 3.63)
P-value	0.5475

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	84.59 (12.06)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	87.55 (11.27)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	2.91 (9.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	0.32 (1.65)
95% CI of LS Mean	(-3.06, 3.70)
P-value	0.8472

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	81.48 (22.09)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	88.51 (16.12)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	6.90 (17.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.10 (2.22)
95% CI of LS Mean	(-1.45, 7.66)
P-value	0.1738

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	84.95 (18.49)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.04 (14.95)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	5.75 (19.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	4.80 (1.99)
95% CI of LS Mean	(0.73, 8.87)
P-value	0.0223

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	80.18 (21.62)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	84.68 (17.44)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	4.50 (18.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	1.86 (1.90)
95% CI of LS Mean	(-1.99, 5.72)
P-value	0.3330

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	87.96 (17.31)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	97.35 (4.85)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	9.52 (17.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	9.52 (2.51)
95% CI of LS Mean	(4.30, 14.73)
P-value	0.0011

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	81.82 (20.77)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	88.68 (15.94)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	7.13 (19.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	3.61 (1.62)
95% CI of LS Mean	(0.36, 6.87)
P-value	0.0304

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	96.30 (5.74)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	95.56 (6.09)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-2.22 (4.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	1.16 (5.77)
95% CI of LS Mean	(-14.41, 16.74)
P-value	0.8495

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	82.96 (15.64)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	92.06 (11.05)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	8.73 (16.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	7.12 (3.09)
95% CI of LS Mean	(0.15, 14.09)
P-value	0.0462

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	83.33 (21.69)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	88.38 (16.59)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	5.56 (18.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	2.78 (1.64)
95% CI of LS Mean	(-0.53, 6.08)
P-value	0.0980

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	84.59 (17.61)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.21 (17.48)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	2.30 (17.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	1.39 (2.21)
95% CI of LS Mean	(-3.13, 5.90)
P-value	0.5353

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	81.85 (22.88)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	92.34 (12.63)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.34 (18.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	6.14 (1.93)
95% CI of LS Mean	(2.17, 10.11)
P-value	0.0039

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	73.33 (20.34)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	74.33 (14.58)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.92 (14.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	0.85 (1.62)
95% CI of LS Mean	(-2.45, 4.16)
P-value	0.6010

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	77.42 (18.48)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	80.08 (13.73)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	2.68 (16.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	3.62 (2.00)
95% CI of LS Mean	(-0.51, 7.74)
P-value	0.0827

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	74.47 (20.76)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	75.68 (14.31)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	1.20 (15.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	1.70 (1.54)
95% CI of LS Mean	(-1.43, 4.82)
P-value	0.2781

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	76.85 (17.31)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	79.89 (14.32)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	4.23 (16.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.60 (2.37)
95% CI of LS Mean	(-2.42, 7.62)
P-value	0.2891

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	75.35 (19.56)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	76.94 (14.59)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	2.31 (15.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	2.69 (1.29)
95% CI of LS Mean	(0.11, 5.28)
P-value	0.0416

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	75.93 (19.14)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	80.00 (12.17)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	2.22 (16.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-5.33 (6.86)
95% CI of LS Mean	(-25.98, 15.31)
P-value	0.4884

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	74.07 (16.62)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	78.57 (11.91)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	6.35 (14.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.19 (2.50)
95% CI of LS Mean	(-2.28, 8.65)
P-value	0.2276

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	75.85 (20.33)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	76.77 (15.12)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	1.01 (16.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	1.57 (1.54)
95% CI of LS Mean	(-1.55, 4.70)
P-value	0.3151

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	78.85 (15.54)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	77.39 (14.69)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-1.53 (15.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	0.25 (1.87)
95% CI of LS Mean	(-3.60, 4.11)
P-value	0.8925

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	71.85 (22.36)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	77.01 (14.22)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	6.13 (15.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.25 (1.85)
95% CI of LS Mean	(-0.54, 7.03)
P-value	0.0898

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	78.33 (23.63)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.78 (20.11)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	7.47 (20.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	4.49 (2.20)
95% CI of LS Mean	(-0.02, 9.00)
P-value	0.0508

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	74.73 (29.46)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	77.59 (24.51)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.60 (15.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	4.84 (2.04)
95% CI of LS Mean	(0.67, 9.02)
P-value	0.0246

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	73.42 (24.99)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	79.73 (20.46)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	6.31 (18.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	3.78 (2.07)
95% CI of LS Mean	(-0.43, 7.99)
P-value	0.0768

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	81.25 (28.79)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	86.51 (26.15)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	5.56 (16.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	6.32 (2.09)
95% CI of LS Mean	(1.89, 10.75)
P-value	0.0079

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	73.94 (26.79)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	80.50 (23.05)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	6.60 (18.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	4.39 (1.62)
95% CI of LS Mean	(1.14, 7.63)
P-value	0.0090

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	100.00 (0.00)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.00 (0.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	N/C
95% CI of LS Mean	N/C
P-value	N/C

-
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure= , DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	64.44 (36.11)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	76.19 (31.83)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	10.71 (18.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	7.69 (3.40)
95% CI of LS Mean	(0.41, 14.98)
P-value	0.0399

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	80.43 (21.75)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	84.09 (19.00)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	4.55 (18.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	4.75 (1.63)
95% CI of LS Mean	(1.47, 8.04)
P-value	0.0055

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	80.65 (23.61)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	83.91 (20.16)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.60 (19.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	4.74 (2.00)
95% CI of LS Mean	(0.63, 8.85)
P-value	0.0253

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	72.22 (29.14)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	80.46 (25.22)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	7.47 (16.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	4.62 (2.28)
95% CI of LS Mean	(-0.04, 9.29)
P-value	0.0520

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	87.11 (11.06)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	87.13 (13.21)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.23 (7.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	0.67 (1.26)
95% CI of LS Mean	(-1.91, 3.24)
P-value	0.6006

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	88.49 (9.96)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	89.43 (10.16)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.49 (11.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	1.99 (1.01)
95% CI of LS Mean	(-0.07, 4.05)
P-value	0.0579

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	86.22 (11.66)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	86.31 (13.24)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.09 (9.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.82 (0.87)
95% CI of LS Mean	(-0.94, 2.59)
P-value	0.3492

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	90.28 (7.86)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	91.75 (7.57)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	2.22 (10.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.94 (1.56)
95% CI of LS Mean	(-0.29, 6.17)
P-value	0.0721

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	87.09 (10.58)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	88.05 (12.01)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	1.19 (9.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	1.27 (0.86)
95% CI of LS Mean	(-0.46, 3.00)
P-value	0.1473

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	94.44 (6.55)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	90.67 (8.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-2.67 (11.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	4.71 (3.05)
95% CI of LS Mean	(-3.95, 13.36)
P-value	0.2016

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	87.11 (8.90)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	92.38 (6.33)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	5.71 (10.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.41 (1.62)
95% CI of LS Mean	(-0.11, 6.94)
P-value	0.0563

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	88.04 (10.99)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	86.97 (12.78)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	-0.68 (8.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	0.38 (0.89)
95% CI of LS Mean	(-1.41, 2.17)
P-value	0.6679

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	88.06 (10.46)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.21 (13.44)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-1.26 (9.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	0.66 (1.25)
95% CI of LS Mean	(-1.90, 3.22)
P-value	0.6019

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	87.56 (10.61)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.34 (9.53)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	2.99 (9.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	1.76 (1.02)
95% CI of LS Mean	(-0.33, 3.85)
P-value	0.0957

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	84.44 (15.33)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	85.44 (15.74)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.38 (12.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-0.86 (1.99)
95% CI of LS Mean	(-4.94, 3.22)
P-value	0.6700

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	86.02 (14.62)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	87.74 (14.04)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.77 (11.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-0.20 (1.47)
95% CI of LS Mean	(-3.21, 2.81)
P-value	0.8931

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	85.89 (14.02)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	84.08 (16.26)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	-1.80 (12.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	-2.09 (1.61)
95% CI of LS Mean	(-5.37, 1.19)
P-value	0.2036

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	84.26 (16.36)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	91.01 (10.90)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	3.70 (9.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.06 (1.74)
95% CI of LS Mean	(-1.55, 5.67)
P-value	0.2492

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	84.44 (15.21)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	85.95 (15.12)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.21 (12.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	-0.68 (1.32)
95% CI of LS Mean	(-3.33, 1.98)
P-value	0.6113

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	92.59 (9.07)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	93.33 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.00 (0.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-1.49 (3.85)
95% CI of LS Mean	(-12.35, 9.37)
P-value	0.7187

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	85.19 (17.14)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	92.06 (13.38)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	3.97 (10.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.28 (2.50)
95% CI of LS Mean	(-2.32, 8.88)
P-value	0.2204

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	85.27 (14.26)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	84.85 (14.98)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	-1.01 (12.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	-1.77 (1.37)
95% CI of LS Mean	(-4.54, 1.00)
P-value	0.2047

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	83.51 (14.31)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	85.82 (15.11)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.53 (12.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	1.07 (1.68)
95% CI of LS Mean	(-2.36, 4.49)
P-value	0.5291

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Health perception
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	87.04 (15.46)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	87.36 (14.77)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-1.15 (11.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-2.55 (1.69)
95% CI of LS Mean	(-6.03, 0.92)
P-value	0.1434

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Health perception domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	92.50 (15.68)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	92.39 (10.91)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.14 (10.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-0.86 (1.48)
95% CI of LS Mean	(-3.90, 2.17)
P-value	0.5652

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	95.43 (8.76)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	94.97 (14.10)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.14 (7.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-0.02 (0.73)
95% CI of LS Mean	(-1.52, 1.48)
P-value	0.9780

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	93.24 (15.29)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	92.45 (15.05)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	-0.79 (10.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	-1.01 (1.26)
95% CI of LS Mean	(-3.57, 1.55)
P-value	0.4277

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	95.14 (6.91)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	95.83 (5.89)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	1.39 (5.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	1.14 (0.82)
95% CI of LS Mean	(-0.56, 2.84)
P-value	0.1793

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	93.94 (13.22)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	93.16 (13.03)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	-0.55 (9.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	-0.38 (0.89)
95% CI of LS Mean	(-2.17, 1.41)
P-value	0.6693

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	94.44 (5.05)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	99.17 (1.86)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	5.83 (3.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-0.23 (2.56)
95% CI of LS Mean	(-7.25, 6.78)
P-value	0.9320

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	96.39 (5.19)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	97.02 (4.14)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.89 (5.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	0.40 (1.33)
95% CI of LS Mean	(-2.43, 3.23)
P-value	0.7677

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	93.21 (14.20)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	92.61 (14.12)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	-0.28 (10.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	-0.63 (1.05)
95% CI of LS Mean	(-2.75, 1.49)
P-value	0.5531

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	94.89 (8.03)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	94.11 (14.15)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.43 (8.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-0.07 (0.94)
95% CI of LS Mean	(-1.99, 1.85)
P-value	0.9389

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	93.06 (16.17)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	93.25 (10.99)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.43 (10.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-0.94 (1.37)
95% CI of LS Mean	(-3.75, 1.87)
P-value	0.4987

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	79.72 (16.03)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	88.22 (14.52)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	8.05 (12.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.37 (1.64)
95% CI of LS Mean	(0.03, 6.72)
P-value	0.0483

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	88.44 (13.03)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.23 (11.59)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.15 (11.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	1.08 (1.57)
95% CI of LS Mean	(-2.13, 4.29)
P-value	0.4957

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	82.21 (16.69)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	86.26 (14.46)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	4.05 (13.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.50 (1.40)
95% CI of LS Mean	(-2.35, 3.34)
P-value	0.7258

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	87.15 (12.03)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	94.44 (8.05)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	5.56 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	3.84 (1.84)
95% CI of LS Mean	(0.03, 7.65)
P-value	0.0486

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	83.03 (15.38)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	88.52 (13.40)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	4.87 (12.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	1.88 (1.13)
95% CI of LS Mean	(-0.39, 4.15)
P-value	0.1027

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	94.44 (6.80)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	96.67 (4.56)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	1.67 (10.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	8.10 (8.13)
95% CI of LS Mean	(-15.64, 31.83)
P-value	0.3820

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	86.67 (10.35)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	94.64 (5.28)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	6.55 (10.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	5.84 (1.93)
95% CI of LS Mean	(1.70, 9.99)
P-value	0.0091

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	83.33 (16.39)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	87.50 (14.32)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	3.98 (13.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	0.50 (1.31)
95% CI of LS Mean	(-2.13, 3.14)
P-value	0.7012

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	82.53 (13.15)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	89.66 (12.53)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	6.90 (14.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	2.21 (1.74)
95% CI of LS Mean	(-1.35, 5.77)
P-value	0.2136

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: School
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	85.83 (16.97)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	88.79 (13.78)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	2.30 (10.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	0.18 (1.34)
95% CI of LS Mean	(-2.56, 2.92)
P-value	0.8920

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R School domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	62.78 (18.06)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	67.43 (22.60)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.02 (16.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.11 (2.20)
95% CI of LS Mean	(-2.39, 6.61)
P-value	0.3452

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	64.52 (17.31)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	63.98 (18.46)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.77 (17.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-0.05 (1.51)
95% CI of LS Mean	(-3.15, 3.05)
P-value	0.9738

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	62.61 (19.63)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	65.17 (22.55)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	2.55 (14.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.51 (1.46)
95% CI of LS Mean	(-2.45, 3.47)
P-value	0.7288

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	65.28 (14.02)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	66.67 (16.85)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.00 (20.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.23 (2.49)
95% CI of LS Mean	(-2.95, 7.41)
P-value	0.3816

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	62.12 (17.70)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	65.41 (20.63)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	2.62 (16.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	1.25 (1.40)
95% CI of LS Mean	(-1.56, 4.06)
P-value	0.3766

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	77.78 (7.03)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	68.89 (21.37)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-8.89 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-8.59 (10.52)
95% CI of LS Mean	(-40.35, 23.17)
P-value	0.4690

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	62.22 (13.15)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	69.05 (19.58)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	5.56 (20.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	2.82 (3.96)
95% CI of LS Mean	(-5.82, 11.46)
P-value	0.4906

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	64.13 (18.87)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	64.65 (20.93)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.38 (15.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	0.05 (1.25)
95% CI of LS Mean	(-2.46, 2.56)
P-value	0.9663

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	65.23 (18.54)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	70.11 (21.44)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.60 (17.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	2.96 (1.93)
95% CI of LS Mean	(-0.99, 6.90)
P-value	0.1358

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	62.04 (16.64)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	61.30 (18.93)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-1.34 (16.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-1.04 (1.81)
95% CI of LS Mean	(-4.74, 2.66)
P-value	0.5702

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	77.94 (11.02)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	74.25 (13.77)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-3.85 (11.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-1.44 (1.37)
95% CI of LS Mean	(-4.25, 1.37)
P-value	0.3027

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	78.49 (13.41)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	78.16 (12.96)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.23 (10.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-1.58 (1.36)
95% CI of LS Mean	(-4.35, 1.20)
P-value	0.2542

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	77.43 (11.84)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	74.77 (13.44)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	-2.66 (9.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	-2.77 (1.13)
95% CI of LS Mean	(-5.05, -0.48)
P-value	0.0191

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	79.44 (12.88)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	78.73 (13.27)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	-0.95 (14.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	0.71 (1.62)
95% CI of LS Mean	(-2.65, 4.07)
P-value	0.6637

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	77.67 (11.59)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	75.47 (13.25)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	-2.48 (11.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	-1.48 (1.00)
95% CI of LS Mean	(-3.49, 0.52)
P-value	0.1436

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	83.33 (17.26)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	84.00 (13.82)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	2.67 (11.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-0.98 (3.69)
95% CI of LS Mean	(-11.13, 9.18)
P-value	0.8040

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	74.67 (12.90)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	80.00 (12.54)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	5.24 (11.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.09 (1.83)
95% CI of LS Mean	(-0.85, 7.03)
P-value	0.1142

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	79.38 (11.87)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	75.00 (13.57)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	-4.36 (10.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	-3.13 (1.06)
95% CI of LS Mean	(-5.27, -1.00)
P-value	0.0050

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	78.01 (13.95)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	74.48 (13.34)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-3.39 (12.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-1.58 (1.27)
95% CI of LS Mean	(-4.18, 1.03)
P-value	0.2257

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Vitality
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	78.44 (10.31)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	77.93 (13.46)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.69 (10.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	-1.61 (1.40)
95% CI of LS Mean	(-4.47, 1.25)
P-value	0.2590

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Vitality domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	71.11 (37.89)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	77.01 (25.36)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.45 (30.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	7.72 (2.80)
95% CI of LS Mean	(1.94, 13.49)
P-value	0.0109

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	66.67 (35.49)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	65.52 (32.71)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.00 (28.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	-1.08 (3.89)
95% CI of LS Mean	(-9.03, 6.86)
P-value	0.7824

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	67.57 (34.68)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	67.57 (30.92)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.00 (29.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.25 (3.35)
95% CI of LS Mean	(-6.56, 7.05)
P-value	0.9413

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	70.83 (39.70)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	77.78 (26.53)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	4.76 (28.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	8.18 (3.23)
95% CI of LS Mean	(1.49, 14.87)
P-value	0.0188

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	66.06 (37.12)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	69.18 (29.85)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	1.89 (30.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	2.61 (2.63)
95% CI of LS Mean	(-2.67, 7.89)
P-value	0.3262

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	94.44 (13.61)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	93.33 (14.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.00 (0.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	12.18 (8.78)
95% CI of LS Mean	(-13.10, 37.46)
P-value	0.2437

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	71.11 (41.53)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	80.95 (33.88)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	4.76 (25.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	2.40 (6.24)
95% CI of LS Mean	(-11.06, 15.87)
P-value	0.7066

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	68.12 (35.11)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	68.18 (27.80)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.76 (30.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	3.83 (2.55)
95% CI of LS Mean	(-1.31, 8.98)
P-value	0.1402

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B

Full Analysis Set

Domain: Weight

Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	73.12 (35.92)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	72.41 (29.64)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.00 (32.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	3.47 (3.92)
95% CI of LS Mean	(-4.54, 11.49)
P-value	0.3825

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.14

MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Parent Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Weight
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	64.44 (37.07)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	70.11 (30.01)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.45 (25.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.38 (2.96)
95% CI of LS Mean	(-2.69, 9.45)
P-value	0.2634

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Weight domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.5040
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1512
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.3048
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.7207
Sex (Male vs. Female)	0.6235

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Respiration domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.5805
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.8350
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.3498
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2797
Sex (Male vs. Female)	0.3368

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Body domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6285
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2859
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.0178
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.6203
Sex (Male vs. Female)	0.8291

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Digestion domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.5306
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.9332
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.8766
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0859
Sex (Male vs. Female)	0.9866

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Eat domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.2566
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.3437
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.1058
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3332
Sex (Male vs. Female)	0.7248

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Emotion domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.0665
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.5823
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.8294
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1983
Sex (Male vs. Female)	0.1177

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Physical domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.0006
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2267
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.5091
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1975
Sex (Male vs. Female)	0.3808

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Social domain score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.15
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment burden

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.1082
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0904
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.5169
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.3780
Sex (Male vs. Female)	0.5490

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline CFQ-R Treatment burden domain score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	78.89 (14.14)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	85.92 (9.99)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	6.61 (14.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.16 (1.85)
95% CI of LS Mean	(-1.63, 5.96)
P-value	0.2528

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	84.41 (13.39)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	87.64 (12.52)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.16 (11.45)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	3.71 (1.32)
95% CI of LS Mean	(1.01, 6.42)
P-value	0.0088

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	81.98 (13.25)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	86.71 (9.31)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	4.73 (12.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	2.38 (1.46)
95% CI of LS Mean	(-0.58, 5.34)
P-value	0.1114

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	81.25 (15.20)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	86.90 (14.33)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	5.16 (13.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	4.70 (1.78)
95% CI of LS Mean	(1.02, 8.37)
P-value	0.0145

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	82.42 (13.19)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	87.89 (9.61)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	5.35 (12.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	3.85 (1.15)
95% CI of LS Mean	(1.55, 6.15)
P-value	0.0015

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	75.00 (19.72)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	75.00 (20.41)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	0.00 (15.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	0.08 (5.62)
95% CI of LS Mean	(-15.49, 15.65)
P-value	0.9890

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	77.78 (11.21)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	85.71 (11.05)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	7.14 (12.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	5.15 (1.77)
95% CI of LS Mean	(1.35, 8.95)
P-value	0.0114

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	82.97 (14.59)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	87.12 (11.43)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	4.17 (13.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	2.94 (1.42)
95% CI of LS Mean	(0.08, 5.80)
P-value	0.0441

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	81.99 (12.75)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.78 (11.47)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.89 (14.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	3.87 (1.69)
95% CI of LS Mean	(0.42, 7.32)
P-value	0.0290

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Respiration
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	81.39 (15.27)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.78 (11.25)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.89 (11.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.77 (1.48)
95% CI of LS Mean	(-0.25, 5.79)
P-value	0.0704

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Respiration domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	78.89 (25.99)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	91.19 (16.10)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.73 (25.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.88 (2.63)
95% CI of LS Mean	(-1.51, 9.26)
P-value	0.1512

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	91.04 (13.88)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	88.89 (18.06)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-2.68 (16.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	1.25 (1.88)
95% CI of LS Mean	(-2.59, 5.10)
P-value	0.5103

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	82.88 (24.09)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	88.89 (17.37)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	6.01 (24.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	3.47 (2.21)
95% CI of LS Mean	(-1.02, 7.95)
P-value	0.1260

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	88.43 (16.54)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	92.06 (16.53)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.53 (18.08)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	2.95 (1.91)
95% CI of LS Mean	(-1.01, 6.91)
P-value	0.1367

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	84.85 (22.26)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	90.99 (15.72)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	5.45 (22.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	4.03 (1.67)
95% CI of LS Mean	(0.68, 7.38)
P-value	0.0194

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	87.04 (12.99)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	80.00 (27.67)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-11.11 (20.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	3.74 (123.16)
95% CI of LS Mean	(-1561.19, 1568.66)
P-value	0.9807

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	83.70 (22.56)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	88.89 (15.71)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	1.59 (18.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	0.56 (3.19)
95% CI of LS Mean	(-6.32, 7.44)
P-value	0.8640

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	85.51 (21.32)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	90.40 (17.54)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	4.80 (23.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	5.15 (1.60)
95% CI of LS Mean	(1.93, 8.38)
P-value	0.0024

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	86.02 (16.22)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.80 (16.55)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.60 (21.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	2.23 (1.34)
95% CI of LS Mean	(-0.51, 4.98)
P-value	0.1065

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Body
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	84.07 (26.05)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	89.27 (17.69)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.45 (23.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	5.12 (2.81)
95% CI of LS Mean	(-0.65, 10.88)
P-value	0.0795

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Body domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	66.67 (30.32)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	82.76 (19.15)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	16.09 (26.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	7.61 (2.70)
95% CI of LS Mean	(2.09, 13.13)
P-value	0.0086

-
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	76.34 (30.05)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	82.76 (26.16)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	8.05 (36.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	9.74 (3.64)
95% CI of LS Mean	(2.24, 17.24)
P-value	0.0130

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	72.07 (32.88)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	82.88 (20.22)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	10.81 (34.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	10.52 (2.43)
95% CI of LS Mean	(5.59, 15.44)
P-value	0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	70.83 (26.58)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	82.54 (27.12)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	14.29 (27.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	5.77 (4.18)
95% CI of LS Mean	(-3.00, 14.55)
P-value	0.1840

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	72.73 (28.75)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	83.65 (22.29)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	11.32 (31.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	10.04 (2.13)
95% CI of LS Mean	(5.78, 14.31)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	61.11 (44.31)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	73.33 (27.89)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	20.00 (29.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	-4.52 (11.57)
95% CI of LS Mean	(-36.69, 27.65)
P-value	0.7160

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	73.33 (28.73)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	83.33 (28.50)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	9.52 (37.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	6.98 (4.90)
95% CI of LS Mean	(-3.63, 17.58)
P-value	0.1785

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	71.01 (31.12)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	82.58 (20.94)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	12.88 (29.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	9.44 (2.42)
95% CI of LS Mean	(4.55, 14.33)
P-value	0.0004

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	72.04 (31.15)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	83.91 (21.12)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	13.79 (27.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	9.22 (3.12)
95% CI of LS Mean	(2.82, 15.62)
P-value	0.0065

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Digestion
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	71.11 (29.99)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	81.61 (24.54)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.34 (35.75)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	8.06 (3.12)
95% CI of LS Mean	(1.67, 14.45)
P-value	0.0152

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Digestion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	79.44 (20.59)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	91.19 (20.65)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.15 (14.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	5.46 (2.18)
95% CI of LS Mean	(0.99, 9.93)
P-value	0.0186

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	82.08 (18.30)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.59 (21.29)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	5.75 (21.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	6.24 (2.56)
95% CI of LS Mean	(1.00, 11.47)
P-value	0.0212

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	76.88 (20.68)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	87.09 (20.03)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	10.21 (16.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	6.18 (2.19)
95% CI of LS Mean	(1.73, 10.62)
P-value	0.0079

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	86.81 (15.61)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	92.06 (22.54)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	3.97 (21.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	5.16 (2.88)
95% CI of LS Mean	(-0.79, 11.11)
P-value	0.0860

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	79.70 (19.81)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	88.47 (21.46)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	8.28 (18.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	5.77 (1.83)
95% CI of LS Mean	(2.10, 9.45)
P-value	0.0027

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	90.74 (10.92)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	93.33 (14.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	4.44 (12.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	3.85 (4.84)
95% CI of LS Mean	(-9.63, 17.34)
P-value	0.4705

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	70.37 (25.08)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	74.60 (34.43)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	1.59 (26.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	0.77 (4.71)
95% CI of LS Mean	(-9.29, 10.83)
P-value	0.8720

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	84.18 (15.97)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	93.43 (11.57)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	9.97 (14.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	8.57 (1.53)
95% CI of LS Mean	(5.49, 11.64)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	84.77 (15.84)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	94.64 (9.68)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.92 (13.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	7.98 (1.43)
95% CI of LS Mean	(5.06, 10.90)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Eat
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	76.67 (21.90)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	83.14 (26.99)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.98 (22.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	4.57 (3.10)
95% CI of LS Mean	(-1.78, 10.92)
P-value	0.1514

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Eat domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	74.58 (15.53)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	81.90 (12.01)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	7.18 (12.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.67 (1.61)
95% CI of LS Mean	(-0.63, 5.97)
P-value	0.1085

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	82.53 (11.66)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	84.91 (12.07)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	3.30 (12.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	4.55 (1.37)
95% CI of LS Mean	(1.74, 7.36)
P-value	0.0025

-
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	77.82 (14.77)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	85.02 (10.91)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	7.21 (14.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	4.32 (1.40)
95% CI of LS Mean	(1.49, 7.15)
P-value	0.0038

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	79.86 (13.38)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	80.56 (13.59)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	1.79 (9.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	3.33 (1.44)
95% CI of LS Mean	(0.35, 6.31)
P-value	0.0304

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	78.86 (13.95)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	84.67 (11.08)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	6.05 (12.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	4.57 (1.05)
95% CI of LS Mean	(2.46, 6.67)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	76.39 (17.21)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	70.00 (14.85)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-3.33 (13.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	0.01 (3.99)
95% CI of LS Mean	(-10.91, 10.93)
P-value	0.9988

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
- The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	75.83 (14.02)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	81.25 (12.53)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	5.06 (13.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.26 (2.32)
95% CI of LS Mean	(-2.01, 8.54)
P-value	0.1946

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	79.53 (14.24)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	84.09 (11.93)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	5.30 (12.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	4.60 (1.17)
95% CI of LS Mean	(2.23, 6.96)
P-value	0.0003

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	78.36 (15.57)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	82.04 (12.99)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.89 (13.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	4.21 (1.70)
95% CI of LS Mean	(0.74, 7.67)
P-value	0.0191

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Emotion
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	78.89 (12.80)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	84.77 (11.04)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	5.60 (12.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.89 (1.16)
95% CI of LS Mean	(1.51, 6.27)
P-value	0.0024

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Emotion domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	83.89 (16.14)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	83.72 (20.84)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.00 (19.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	1.48 (2.33)
95% CI of LS Mean	(-3.30, 6.26)
P-value	0.5326

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	81.72 (19.36)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	92.15 (13.97)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	10.92 (17.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	7.62 (1.54)
95% CI of LS Mean	(4.46, 10.79)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	82.28 (15.43)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	87.69 (18.43)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	5.41 (18.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	4.09 (1.85)
95% CI of LS Mean	(0.34, 7.83)
P-value	0.0333

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	83.56 (21.14)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	88.36 (17.91)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	5.56 (19.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	6.34 (2.29)
95% CI of LS Mean	(1.54, 11.13)
P-value	0.0123

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	85.45 (14.28)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	88.99 (17.99)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	3.77 (17.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	4.49 (1.46)
95% CI of LS Mean	(1.55, 7.43)
P-value	0.0034

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	58.33 (27.83)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	76.67 (16.85)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	23.33 (23.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	0.99 (9.23)
95% CI of LS Mean	(-23.81, 25.78)
P-value	0.9195

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	78.52 (20.13)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	84.52 (24.18)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	6.75 (22.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	3.16 (3.00)
95% CI of LS Mean	(-3.28, 9.61)
P-value	0.3094

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	84.18 (16.89)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	89.02 (15.87)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	5.05 (17.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	5.38 (1.66)
95% CI of LS Mean	(2.04, 8.72)
P-value	0.0023

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	81.36 (17.66)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	85.63 (19.56)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	4.79 (18.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	3.43 (2.14)
95% CI of LS Mean	(-0.95, 7.82)
P-value	0.1197

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Physical
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	84.26 (17.99)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	90.23 (16.51)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	6.13 (19.61)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	6.09 (1.91)
95% CI of LS Mean	(2.17, 10.00)
P-value	0.0036

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Physical domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	64.60 (18.79)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	76.85 (13.51)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	11.00 (20.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	4.77 (1.81)
95% CI of LS Mean	(1.06, 8.48)
P-value	0.0136

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	68.13 (16.34)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	81.61 (12.52)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	13.05 (17.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	13.43 (1.82)
95% CI of LS Mean	(9.70, 17.17)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	65.70 (18.51)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	78.51 (11.54)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	12.81 (19.58)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	7.59 (1.76)
95% CI of LS Mean	(4.01, 11.17)
P-value	0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	67.46 (16.23)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	80.50 (15.79)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	10.66 (16.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	9.87 (2.19)
95% CI of LS Mean	(5.32, 14.42)
P-value	0.0002

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	66.62 (18.12)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	79.78 (13.17)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	12.26 (18.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	8.49 (1.53)
95% CI of LS Mean	(5.43, 11.55)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	64.29 (11.57)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	73.33 (12.42)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	9.52 (14.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	12.40 (2.44)
95% CI of LS Mean	(5.26, 19.54)
P-value	0.0097

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	63.49 (18.41)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	80.95 (12.25)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	14.97 (18.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	12.49 (3.02)
95% CI of LS Mean	(5.99, 19.00)
P-value	0.0011

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	67.34 (17.33)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	78.68 (13.49)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	11.09 (18.49)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	7.69 (1.57)
95% CI of LS Mean	(4.53, 10.85)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	67.97 (17.41)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	78.33 (13.62)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	9.93 (19.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	7.04 (2.09)
95% CI of LS Mean	(2.76, 11.31)
P-value	0.0021

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Social
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	64.76 (17.80)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	80.13 (12.79)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	14.12 (17.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	10.44 (1.90)
95% CI of LS Mean	(6.55, 14.33)
P-value	<0.0001

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Social domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	73.70 (25.01)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	79.69 (19.71)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	5.36 (23.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	3.69 (2.79)
95% CI of LS Mean	(-2.05, 9.42)
P-value	0.1981

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	81.00 (17.73)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	82.38 (18.67)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	1.53 (19.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	6.08 (1.78)
95% CI of LS Mean	(2.43, 9.74)
P-value	0.0020

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	71.77 (22.62)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	76.88 (20.35)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	5.11 (26.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	2.85 (2.43)
95% CI of LS Mean	(-2.08, 7.79)
P-value	0.2487

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	86.11 (17.41)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	88.36 (14.26)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.53 (8.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	24
LS Mean (SE)	7.50 (1.71)
95% CI of LS Mean	(3.94, 11.05)
P-value	0.0003

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	76.57 (22.19)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	80.50 (19.72)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	3.35 (22.28)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	55
LS Mean (SE)	4.27 (1.72)
95% CI of LS Mean	(0.81, 7.73)
P-value	0.0166

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	85.19 (16.73)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	86.67 (9.30)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	4.44 (12.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	6
LS Mean (SE)	10.68 (1.32)
95% CI of LS Mean	(6.18, 15.17)
P-value	0.0059

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	80.74 (18.05)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	88.89 (15.71)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	6.35 (9.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS Mean (SE)	6.45 (1.96)
95% CI of LS Mean	(2.23, 10.68)
P-value	0.0057

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	76.33 (22.90)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	78.54 (19.53)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	2.53 (24.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	46
LS Mean (SE)	3.78 (1.94)
95% CI of LS Mean	(-0.13, 7.69)
P-value	0.0577

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	78.49 (23.30)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	86.21 (14.13)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	8.05 (25.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	31
LS Mean (SE)	6.98 (2.00)
95% CI of LS Mean	(2.87, 11.09)
P-value	0.0018

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.16
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline through Week 24 in CFQ-R All Domain Score (Child Version) by F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Domain: Treatment burden
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	76.30 (20.37)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	75.86 (22.04)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-1.15 (15.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	30
LS Mean (SE)	2.56 (2.27)
95% CI of LS Mean	(-2.08, 7.20)
P-value	0.2678

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline CFQ-R Treatment burden domain score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.17
Subgroup Factor Test for
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. \geq 90%)	0.7136
Body Weight at Baseline (<30kg vs. \geq 30kg)	0.9304
Body Weight at Baseline (<40kg vs. \geq 40kg)	0.6882
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0846
Sex (Male vs. Female)	0.7136

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- [1] P-value based on Chi-squared test.

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total
	N = 30
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	13 (43.33)

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
ppFEV₁ at Baseline - \geq 90%

	Total N = 31
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	12 (38.71)

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Body Weight at Baseline - <30kg

	Total
	N = 37

Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	15 (40.54)
--	------------

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Body Weight at Baseline - \geq 30kg

	Total N = 24
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	10 (41.67)

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Body Weight at Baseline - <40kg

	Total
	N = 55

Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	23 (41.82)
--	------------

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Body Weight at Baseline - \geq 40kg

	Total N = 6
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	2 (33.33)

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total
	N = 15

Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	9 (60.00)
--	-----------

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total
	N = 46

Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	16 (34.78)
--	------------

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Sex - Male

	Total
	N = 31

Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	12 (38.71)
--	------------

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.18
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child Version) for F/F Subgroups - Part B
Full Analysis Set
Sex - Female

	Total
	N = 30
Absolute Change at Week 24 \geq 4 Points n (%)	13 (43.33)

- F/F: F508del/F508del.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. \geq 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events (absolute change at Week 24 \geq 4 points in CFQ-R respiratory domain score) in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-qs-abs-cfqr-re-ff-wk24-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.2.20
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6715
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1490
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.7964
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.8728
Sex (Male vs. Female)	0.1216

- F/F: F508del/F508del.
- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline height z-score as fixed effects.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	-0.36 (0.82)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.31 (0.74)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.01 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.00 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.07, 0.08)
P-value	0.9213

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	0.09 (1.12)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.09 (1.06)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.01 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.01 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.05, 0.08)
P-value	0.6711

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	-0.47 (0.94)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	-0.43 (0.86)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.04 (0.22)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.02 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.05, 0.10)
P-value	0.4906

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	0.38 (0.89)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.46 (0.77)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	-0.04 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	21
LS Mean (SE)	-0.04 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.11, 0.03)
P-value	0.2741

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	-0.24 (0.94)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	-0.22 (0.86)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.02 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	53
LS Mean (SE)	0.01 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.04, 0.07)
P-value	0.5924

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	0.84 (1.09)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	1.02 (0.97)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-0.10 (0.12)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS Mean (SE)	-0.12 (0.06)
95% CI of LS Mean	(-0.26, 0.02)
P-value	0.0737

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	0.05 (1.32)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.15 (1.21)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	-0.01 (0.21)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS Mean (SE)	-0.04 (0.06)
95% CI of LS Mean	(-0.16, 0.09)
P-value	0.5605

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	-0.19 (0.89)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	-0.19 (0.82)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.02 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	44
LS Mean (SE)	0.01 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.04, 0.06)
P-value	0.6882

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	-0.13 (0.99)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.13 (0.93)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.02 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.01 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.06, 0.09)
P-value	0.7247

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.21
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Height z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	-0.14 (1.03)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.09 (0.95)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.00 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.00 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.07, 0.07)
P-value	0.9392

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline height z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.22
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value Based on MMRM[1]
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.2897
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.4169
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.9517
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.8159
Sex (Male vs. Female)	0.0375

- F/F: F508del/F508del.

- [1] P-values are obtained from MMRM with visit, subgroup, baseline weight z-score as fixed effects.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- P-values are reported for each subgroup factor only when SC are fulfilled. If not, display "-".

- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - <90%

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	0.12 (0.80)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.20 (0.81)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.03 (0.22)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.02 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.07, 0.11)
P-value	0.7038

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	0.24 (1.06)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.16 (1.06)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.03 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	-0.03 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.08, 0.03)
P-value	0.3352

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

	Total N = 37
Baseline	
n	37
Mean (SD)	-0.14 (0.82)
Week 24	
n	37
Mean (SD)	-0.11 (0.85)
Absolute Change at Week 24	
n	37
Mean (SD)	0.02 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	37
LS Mean (SE)	0.02 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.04, 0.09)
P-value	0.5116

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

	Total N = 24
Baseline	
n	24
Mean (SD)	0.67 (0.91)
Week 24	
n	21
Mean (SD)	0.69 (0.87)
Absolute Change at Week 24	
n	21
Mean (SD)	-0.03 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	21
LS Mean (SE)	-0.05 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.14, 0.04)
P-value	0.2516

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

	Total N = 55
Baseline	
n	55
Mean (SD)	0.03 (0.83)
Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.05 (0.85)
Absolute Change at Week 24	
n	53
Mean (SD)	0.01 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	53
LS Mean (SE)	0.00 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.06, 0.05)
P-value	0.9482

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

	Total N = 6
Baseline	
n	6
Mean (SD)	1.59 (0.60)
Week 24	
n	5
Mean (SD)	1.58 (0.60)
Absolute Change at Week 24	
n	5
Mean (SD)	-0.03 (0.13)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS Mean (SE)	-0.02 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.10, 0.05)
P-value	0.5314

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=CS, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

	Total N = 15
Baseline	
n	15
Mean (SD)	0.43 (1.04)
Week 24	
n	14
Mean (SD)	0.51 (0.99)
Absolute Change at Week 24	
n	14
Mean (SD)	-0.03 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	14
LS Mean (SE)	-0.06 (0.05)
95% CI of LS Mean	(-0.18, 0.05)
P-value	0.2296

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

	Total N = 46
Baseline	
n	46
Mean (SD)	0.10 (0.90)
Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.07 (0.91)
Absolute Change at Week 24	
n	44
Mean (SD)	0.02 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	44
LS Mean (SE)	0.01 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.05, 0.07)
P-value	0.6420

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Male

	Total N = 31
Baseline	
n	31
Mean (SD)	0.27 (0.90)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.25 (0.90)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.03 (0.23)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	0.03 (0.04)
95% CI of LS Mean	(-0.06, 0.11)
P-value	0.5010

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.23
 MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline at Week 24 in Weight z-score for F/F Subgroups - Part B
 Full Analysis Set
 Sex - Female

	Total N = 30
Baseline	
n	30
Mean (SD)	0.09 (0.98)
Week 24	
n	29
Mean (SD)	0.11 (0.99)
Absolute Change at Week 24	
n	29
Mean (SD)	-0.02 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	29
LS Mean (SE)	-0.03 (0.03)
95% CI of LS Mean	(-0.09, 0.03)
P-value	0.3026

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
 - F/F: F508del/F508del; CI: Confidence interval. LS Mean: Least Squares Mean. SD: Standard deviation. SE: Standard error.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - MMRM included all measurements up to Week 24, both on-treatment measurements and measurements after treatment discontinuation.
 - The mixed model for repeated measures included baseline weight z-score and visit as fixed effects. Covariance Structure=UN, DF=Kenward-Roger.
 - N/C: model does not converge.

Table 1.2.3.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Subjects with any TEAEs	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6135
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.0521
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.0181
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.4036
Sex (Male vs. Female)	0.0217
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.1590
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.9304
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6363
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2627
Sex (Male vs. Female)	0.5000

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.3.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Cough	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.2096
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.8850
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.9527
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.9183
Sex (Male vs. Female)	0.8597
Nasal congestion	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	-
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.2533
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	-
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.3.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Infections and infestations	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.6921
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.6049
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.8320
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2070
Sex (Male vs. Female)	0.1545
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2471
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6350
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.6345
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.3.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Gastrointestinal disorders	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.7171
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.6841
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.3978
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0164
Sex (Male vs. Female)	0.7171
Investigations	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1715
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.5749
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1910
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.3.1
 Subgroup Factor Test for TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
 Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
General disorders and administration site conditions	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.5832
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6350
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0634
Sex (Male vs. Female)	0.1574
Pyrexia	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.1759
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.7698
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1107
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:18

Table 1.2.3.2
TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class Preferred Term	Total N = 30 n (%)
Subjects with any TEAEs	27 (90.00)
Infections and infestations	17 (56.67)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Cough	15 (50.00) 8 (26.67)
Gastrointestinal disorders	11 (36.67)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class Preferred Term	Total N = 31 n (%)
Subjects with any TEAEs	29 (93.55)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (67.74)
Cough	13 (41.94)
Infections and infestations	16 (51.61)
Gastrointestinal disorders	10 (32.26)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 37 n (%)
Subjects with any TEAEs	36 (97.30)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (59.46)
Cough	13 (35.14)
Infections and infestations	21 (56.76)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	11 (29.73)
Gastrointestinal disorders	12 (32.43)
Investigations	12 (32.43)
General disorders and administration site conditions	10 (27.03)
Pyrexia	10 (27.03)

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas
 Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 24 n (%)
Subjects with any TEAEs	20 (83.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (58.33)
Cough	8 (33.33)
Infections and infestations	12 (50.00)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	4 (16.67)
Gastrointestinal disorders	9 (37.50)
General disorders and administration site conditions	5 (20.83)
Pyrexia	3 (12.50)
Investigations	4 (16.67)

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas
 Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 55 n (%)
Subjects with any TEAEs	52 (94.55)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (60.00)
Cough	19 (34.55)
Nasal congestion	10 (18.18)
Infections and infestations	30 (54.55)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	14 (25.45)
Gastrointestinal disorders	18 (32.73)
Investigations	15 (27.27)
General disorders and administration site conditions	14 (25.45)
Pyrexia	12 (21.82)

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas
 Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 6 n (%)
Subjects with any TEAEs	4 (66.67)
Gastrointestinal disorders	3 (50.00)
Infections and infestations	3 (50.00)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	1 (16.67)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (50.00)
Cough	2 (33.33)
Nasal congestion	0
General disorders and administration site conditions	1 (16.67)
Pyrexia	1 (16.67)
Investigations	1 (16.67)

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas
 Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class Preferred Term	Total N = 15 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (86.67)
Gastrointestinal disorders	9 (60.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (46.67)
Cough	5 (33.33)
Infections and infestations	6 (40.00)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	3 (20.00)
Investigations	2 (13.33)
General disorders and administration site conditions	1 (6.67)
Pyrexia	1 (6.67)

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas
 Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class Preferred Term	Total N = 46 n (%)
Subjects with any TEAEs	43 (93.48)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (63.04)
Cough	16 (34.78)
Infections and infestations	27 (58.70)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	12 (26.09)
General disorders and administration site conditions	14 (30.43)
Pyrexia	12 (26.09)
Investigations	14 (30.43)
Gastrointestinal disorders	12 (26.09)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
 Safety Set
 Sex - Male

System Organ Class Preferred Term	Total N = 31 n (%)
Subjects with any TEAEs	26 (83.87)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (54.84)
Cough	11 (35.48)
Infections and infestations	14 (45.16)
Gastrointestinal disorders	10 (32.26)
General disorders and administration site conditions	10 (32.26)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.2
TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class Preferred Term	Total N = 30 n (%)
Subjects with any TEAEs	30 (100.00)
Infections and infestations	19 (63.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (63.33)
Cough	10 (33.33)
Gastrointestinal disorders	11 (36.67)
General disorders and administration site conditions	5 (16.67)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.3
Subgroup Factor Test for Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Subjects with any Related TEAEs	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	0.0949
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.8604
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.1633
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.5276
Sex (Male vs. Female)	0.2147

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub-test.sas
Creation: 16APR2020 5:19

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class Preferred Term	Total N = 30 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	5 (16.67)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 37 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	10 (27.03)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 24 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	6 (25.00)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 55 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	13 (23.64)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 6 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	3 (50.00)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class Preferred Term	Total N = 15 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	3 (20.00)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class Preferred Term	Total N = 46 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	13 (28.26)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class Preferred Term	Total N = 31 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	6 (19.35)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.4
Related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class Preferred Term	Total N = 30 n (%)
Subjects with any Related TEAEs	10 (33.33)

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-g34-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-g34-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-g34-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:20

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.6
Grade 3/4 TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.7
Subgroup Factor Test for Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:21

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.8
Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.9
Subgroup Factor Test for Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class		
Preferred Term		
Subgroup		P-value[1]

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Related = study drug regimen-related, which includes Related, Possibly Related, and Missing categories.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-rel-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:22

Table 1.2.3.10
Related Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.11

Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class		
Preferred Term		
Subgroup		P-value[1]

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-disc-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:23

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-disc-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:23

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.12
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.13

Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class		
Preferred Term		
Subgroup		P-value[1]

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-inter-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:24

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 40 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.14
TEAEs Leading to Treatment Interruption by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.15
Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Death
by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B
Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-death-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:25

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - ≥90%

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <30kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 24 n (%)
--------------------------------------	--------------------------

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - <40kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-death-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:25

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.16
TEAEs Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.17
 Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Subjects with any TEAEs	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	0.6135
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.0521
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.0181
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.4036
Sex (Male vs. Female)	0.0217
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	0.1590
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.9304
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.6363
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2627
Sex (Male vs. Female)	0.5000

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Table 1.2.3.17
 Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Cough	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	0.2096
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.8850
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.9527
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.9183
Sex (Male vs. Female)	0.8597
Nasal congestion	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	-
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.2533
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	-
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.17
 Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Infections and infestations	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	0.6921
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.6049
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.8320
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.2070
Sex (Male vs. Female)	0.1545
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.2471
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.6350
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.6345
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del
 - [1] P-value based on Chi-squared test.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.17
 Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
Gastrointestinal disorders	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	0.7171
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.6841
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.3978
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0164
Sex (Male vs. Female)	0.7171
Investigations	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.1715
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.5749
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1910
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.
 - F/F: F508del/F508del
 - [1] P-value based on Chi-squared test.
 - A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
 - Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
 - Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
 Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.17

Subgroup Factor Test for TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
General disorders and administration site conditions	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.5832
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.6350
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.0634
Sex (Male vs. Female)	0.1574
Pyrexia	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. $\geq 90\%$)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥ 30 kg)	0.1759
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥ 40 kg)	0.7698
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.1107
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.18
 TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
 - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - $<40\text{kg}$

System Organ Class Preferred Term	Total N = 55 n (%)
Subjects with any TEAEs	52 (94.55)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (60.00)
Cough	19 (34.55)
Nasal congestion	10 (18.18)
Infections and infestations	30 (54.55)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	14 (25.45)
Gastrointestinal disorders	18 (32.73)
Investigations	15 (27.27)
General disorders and administration site conditions	14 (25.45)
Pyrexia	12 (21.82)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline ($< 40\text{kg}$ vs. $\geq 40\text{ kg}$)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.18
 TEAEs Occurred in ≥10% Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and ≥1% Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
 - Part B
 Safety Set
 Body Weight at Baseline - ≥40kg

System Organ Class Preferred Term	Total N = 6 n (%)
Subjects with any TEAEs	4 (66.67)
Gastrointestinal disorders	3 (50.00)
Infections and infestations	3 (50.00)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	1 (16.67)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (50.00)
Cough	2 (33.33)
Nasal congestion	0
General disorders and administration site conditions	1 (16.67)
Pyrexia	1 (16.67)
Investigations	1 (16.67)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.18

TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
 - Part B
 Safety Set
 Sex - Male

System Organ Class Preferred Term	Total N = 31 n (%)
Subjects with any TEAEs	26 (83.87)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (54.84)
Cough	11 (35.48)
Infections and infestations	14 (45.16)
Gastrointestinal disorders	10 (32.26)
General disorders and administration site conditions	10 (32.26)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.18

TEAEs Occurred in $\geq 10\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
 - Part B
 Safety Set
 Sex - Female

System Organ Class Preferred Term	Total N = 30 n (%)
Subjects with any TEAEs	30 (100.00)
Infections and infestations	19 (63.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (63.33)
Cough	10 (33.33)
Gastrointestinal disorders	11 (36.67)
General disorders and administration site conditions	5 (16.67)

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del.

- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-10pct-ff-sub.sas

Creation: 16APR2020 5:26

Table 1.2.3.19
Subgroup Factor Test for Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class	P-value[1]
Preferred Term	
Subgroup	

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline ($< 40\text{kg}$ vs. $\geq 40\text{ kg}$)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-g34-5pct-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:27

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - $<90\%$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - $\geq 90\%$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $<30\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - ≥ 30 kg

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40 kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-g34-5pct-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:27

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $<40\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $\geq 40\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.20
Grade 3/4 TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F
Subgroups - Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.21
Subgroup Factor Test for Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F- Part B Safety Set

System Organ Class Preferred Term Subgroup	P-value[1]
--	------------

No data met the criteria for this table.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del
- [1] P-value based on Chi-squared test.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-5pct-ff-sub-test.sas Creation: 16APR2020 5:27

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - $< 90\%$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - $\geq 90\%$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $< 30\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 37
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $\geq 30\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 24
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $< 40\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 55
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Body Weight at Baseline - $\geq 40\text{kg}$

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 6 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Positive

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 15
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa - Negative

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 46
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- MedDRA version 21.0.
- F/F: F508del/F508del.
- A subject with multiple events within a category is counted only once with the maximum severity in that category.
- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) respective analysis on the study level is done, 2) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 3) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.
- Table is sorted in descending order of frequency of Total column by System Organ Class, and by Preferred Term within each System Organ Class.
Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-socpt-ser-5pct-ff-sub.sas Creation: 16APR2020 5:28

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Sex - Male

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 31
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.22
Serious TEAEs Occurred in $\geq 5\%$ Patients or Occurred in ≥ 10 Patients and $\geq 1\%$ Patients by System Organ Class and Preferred Term for F/F Subgroups
- Part B
Safety Set
Sex - Female

System Organ Class	Total
Preferred Term	N = 30
	n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

Table 1.2.3.23
Subgroup Factor Test for TEAE: Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis for F/F- Part B
Safety Set

Subgroup	P-value[1]
Subjects with Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis	
ppFEV ₁ at Baseline (<90% vs. ≥90%)	-
Body Weight at Baseline (<30kg vs. ≥30kg)	0.2471
Body Weight at Baseline (<40kg vs. ≥40kg)	0.6350
Colonization of Pseudomonas aeruginosa (Positive vs. Negative)	0.6345
Sex (Male vs. Female)	-

- MedDRA version 21.0.

- F/F: F508del/F508del

- [1] P-value based on Chi-squared test.

- A subject with multiple infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis is counted only once.

- Subgroup Criteria (SC): subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1) at least 10 subjects in each of respective subgroup level (Exception for subgroup analysis: Body weight at baseline (< 40kg vs. ≥ 40 kg)), and 2) for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events in at least one of subgroup levels.

Program: VX661\113\Germandossier\prod\tables\t-teae-pex-ff-sub-test.sas

Creation: 16APR2020 5:28

Table 1.2.3.24
Summary of TEAE: Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis for F/F Subgroups - Part B
Safety Set
ppFEV₁ at Baseline - <90%

Total
N = 30
n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.